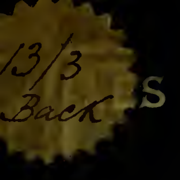


S GLANDES À SÉCRÉTION INTERNE

ANATOMIE · PHYSIOLOGIE · PATHOLOGIE

PAR

M. LUCIEN ET J. PARISOT

GLANDES SURRÉNALES

ET

ORGANES CHROMAFFINES





LES GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE
Anatomie - Physiologie - Pathologie

GLANDES SURRÉNALES

ET

ORGANES CHROMAFFINES

PAR

M. LUCIEN
Professeur Agrégé.
Chef des Travaux Anatomiques
à la
Faculté de Médecine de Nancy.

J. PARISOT
Chargé des Fonctions d'Agrégé
de Médecine à la Faculté de Nancy.
Lauréat de l'Institut
et de l'Académie de Médecine.

Avec 100 figures dans le texte.

SOCIÉTÉ D'ÉDITIONS SCIENTIFIQUES ET MÉDICALES
F. GITTLER, DIRECTEUR
10, Place Saint-Michel
PARIS
—
1913

IMPRIMERIE TYPO-PHOTO

DE LA

SOCIÉTÉ ANONYME DES ANCIENS ÉTABLISSEMENTS LAUSSEDAT

CHATEAUDUN-PARIS

Avant-Propos.

L'étude des Glandes à Sécrétion Interne a fait, depuis plusieurs années, l'objet de travaux de plus en plus nombreux et importants. L'extension de nos connaissances sur l'anatomie et la physiologie de ces organes, en précisant davantage leur signification et leur rôle à l'état normal, a permis du même coup de mettre en lumière les perturbations que leurs altérations pathologiques sont susceptibles de déterminer dans l'organisme. Toutefois, en dépit des documents abondants mais épars dans la littérature médicale concernant les glandes endocrines, il n'existe en France aucun ouvrage d'ensemble où se trouvent réunies les notions indispensables que tout médecin doit posséder aujourd'hui à ce sujet. Il nous a donc semblé faire œuvre utile de grouper les faits qui paraissent définitivement acquis, tout en apportant la contribution personnelle des travaux cliniques et expérimentaux que nous poursuivons depuis bientôt dix années sur les sécrétions internes.

Dans le but de mettre plus de clarté dans un semblable exposé, nous avons consacré à chaque glande, surrénales, hypophyse, thyroïde, etc.., un volume spécial ; dans chacun de ceux-ci on trouvera, indépendamment de l'étude des maladies et des lésions de l'organe envisagé, un aperçu sur les données anatomiques et physiologiques qui s'y rapportent. En effet, pour bien comprendre les altérations morbides dont peuvent être le siège les diverses glandes à sécrétion interne, et pour saisir la genèse des manifestations symptomatiques dont elles sont la conséquence, il y a une nécessité indiscutable d'être parfaitement renseigné

sur la structure et les fonctions normales de ces formations glandulaires. Ainsi se trouve parfaitement légitimée la division de chaque ouvrage en quatre parties: Anatomie, Physiologie, Anatomie-pathologique, Pathologie ; l'ensemble des connaissances ainsi acquises nous permettant de déduire, en dernier lieu, les indications thérapeutiques et les médications qui, à côté de l'opothérapie, peuvent se rapporter à chaque cas particulier.

Un semblable ouvrage pourra rendre, nous l'espérons, quelque service à l'Etudiant et au Praticien ; d'autre part, la réunion et la critique que nous avons tentée des acquisitions les plus récentes sur des questions d'aussi grande étendue, fourniront à de nouvelle recherches une base mieux assurée en même temps qu'elles en permettront l'orientation vers les points demeurés obscurs ou encore imparfaitement élucidés.

M. LUCIEN - J. PARISOT.

Introduction.

Pendant longtemps la signification des glandes surrénales demeura complètement inconnue, et les théories émises sur leur fonction ne furent d'abord que simples hypothèses. Les premières données vraiment scientifiques à leur sujet datent du mémoire d'Addison, paru en 1856 : en décrivant le nouveau complexus symptomatique qui porte aujourd'hui son nom, l'auteur anglais créa du même coup la Physiologie et la Pathologie de ces glandes.

C'est peu après, en effet, que Brown-Séquard apporta la première démonstration du rôle important des surrénales dans l'organisme et attira l'attention sur les effets mortels que produit chez les animaux leur ablation totale.

Depuis lors, un nombre considérable de travaux relatifs à l'Anatomie, à la Physiologie, à la Pathologie des capsules, sont venus compléter nos connaissances sur leur structure, sur leurs fonctions, et sur les perturbations considérables que produisent leurs lésions. C'est grâce, en effet, à l'association féconde de ces recherches poursuivies chez l'homme et dans les diverses espèces animales qu'on est arrivé à édifier sur des bases précises le rôle des surrénales dans l'organisme, à l'état normal et pathologique.

En particulier, les études d'anatomie et d'embryologie comparées ont permis d'établir la notion de la dualité structurale des capsules : celles-ci représentent l'association de deux substances, la corticale et la médullaire, que les recherches actuelles tendent de plus en plus à individualiser, tant au point de vue de leurs propriétés physiologiques que de leurs réactions pathologiques. Elles ont permis également de rattacher aux capsules surrénales toute une série de formations que leurs caractères histologiques rapprochent soit du tissu cortical, soit du tissu médullaire.

Ainsi, peut-on arriver à considérer dans l'organisme non pas seulement des glandes surrénales, mais un véritable appareil surrénal, constitué par un ensemble de formations à type cortical et à type médullaire, répondant

respectivement au système interrénal et au système chromaffine de l'anatomie comparée. Ces notions présentent une grande importance en pathologie et, de la sorte, se trouve établie la nécessité de joindre à l'étude des glandes surrénales proprement dites, celle des corpuscules corticaux aberrants et des organes chromaffines ou paraganglions, dont le rôle, aujourd'hui, ne paraît plus négligeable.

C'est là la raison pour laquelle nous avons jugé indispensable d'envisager, au triple point de vue anatomique, physiologique et pathologique, non seulement la surrénale elle-même, mais également les différents organes paraganglionnaires, dont l'ensemble constituera l'appareil surrénal.

Première Partie.

Anatomie des Glandes surrénales.

Les glandes surrénales, inconnues des anciens, furent signalées pour la première fois chez l'homme à l'époque de la Renaissance, et c'est à Eustache que revint l'honneur de donner la première description scientifique de ces importantes formations.

Le nom de capsules surrénales, qui leur fut alors attribué, comme celui de reins succenturiés sous lequel les désigna Casserius, découlent des rapports plus ou moins frappants que, chez nombre d'animaux, ces organes contractent avec le pôle supérieur des reins. Toutefois, ces connexions avec le rein sont loin d'être absolues et n'ont en définitive qu'une valeur secondaire, tant chez les Mammifères que chez les autres Vertébrés. En effet, comme Pettit l'a bien montré, à la suite de ses recherches d'anatomie comparée, c'est avec les gros troncs vasculaires de l'abdomen, la veine cave en particulier et les veines rénales, que les glandes surrénales présentent les rapports les plus étroits et les plus constants. Les récents travaux de Giacomini sur les corps surrénaux des Poissons et plus spécialement des Cyclostomes ont confirmé entièrement cette manière de voir.

Le qualificatif de surrénal, donné à l'organe dont nous nous occupons, ne saurait donc être accepté que sous certaines réserves ; il mérite cependant d'être conservé, étant donné son emploi presque général en France et à l'étranger. La dénomination de capsule, bien que d'un usage aussi courant, est par contre tout à fait défectueuse et consacre une grossière erreur d'observation. Les premiers auteurs qui étudièrent la surrénale lui décrivirent, en effet, une cavité et pendant de nombreuses années, l'existence de celle-ci ne fut mise en doute par aucun anatomiste. La transformation cavitaire de la surrénale, bien connue à l'heure actuelle, simple phénomène cadavérique apparaissant assez rapidement après la mort, fut cause que l'on considéra primitivement cet organe comme une vésicule creuse. Ce fut seulement Meckel, en 1806, qui, après avoir examiné les organes surrénaux chez un nombre

considérable de Mammifères, chez les Oiseaux et les Batraciens, montra qu'il s'agissait de formations pleines. Du reste, dès 1846, les recherches des histologistes étaient suffisamment avancées pour que Ecker, dans son important mémoire sur « la structure des surrénales chez l'Homme et dans les quatre classes de Vertébrés » put les considérer comme de véritables organes glandulaires. A l'expression de capsules surrénales se sont donc substituées celles de corps et d'organes surrénaux qui ne préjugent rien de la signification physiologique de ces formations et enfin celle de glandes surrénales qui vient affirmer la nature réelle de ces corps demeurés si longtemps énigmatiques.

Nous aurions primitivement voulu borner notre étude à de simples notions relatives à l'anatomie et à l'histologie de la glande surrénale de l'homme ; mais nous n'avons pas tardé à nous apercevoir qu'une semblable manière de faire n'était point satisfaisante.

Il ne faut pas oublier que c'est grâce aux données de l'anatomie, de l'histologie et de l'embryologie comparées que l'on a pu solutionner la plupart des problèmes relatifs à la nature des éléments constitutifs de la surrénale ou concernant les manifestations de l'activité sécrétoire de cette glande.

Nous ne saurions, d'autre part, insister en ce moment sur les bénéfices indiscutables que la pathologie a retirés des recherches expérimentales de jour en jour plus nombreuses en s'adressant aux espèces animales les plus variées.

Il est donc désormais indispensable de connaître dans ses grandes lignes l'évolution de cet organe chez l'embryon et ses principales caractéristiques dans les différentes classes de Vertébrés.

Aussi, sous le titre général d'Anatomie des glandes surrénales, étudierons-nous successivement : l'anatomie comparée de ces organes, leur développement, puis leur anatomie spéciale chez l'homme et leur structure histologique. Dans un dernier chapitre, nous envisagerons la question des capsules surrénales accessoires dont la connaissance a permis d'expliquer la raison d'être de certains résultats expérimentaux d'apparence paradoxale, et enfin les organes parasympathiques ou paraganglions que leur structure et leur origine embryologique rapprochent étroitement de la médullaire surrénale.

CHAPITRE I

Anatomie comparée des organes surrénaux.

Sommaire. — Surrénale des Mammifères. Substance corticale, substance médullaire et leurs principales caractéristiques histologiques. — Surrénale des Oiseaux. Cordons principaux et cordons intermédiaires. Pénétration réciproque du tissu cortical et du tissu médullaire. — Surrénale des Reptiles. Prédominance du tissu cortical sur le tissu médullaire. Tendance à l'isolement des deux substances. — Surrénale des Amphibiens. Fragmentation du tissu surrénal. — Surrénale des Poissons. Individualisation des substances corticale et médullaire. Corps interrénaux et corps suprarénaux.

Surrénale des Mammifères. — Les glandes surrénales des Mammifères se présentent au point de vue morphologique sous les aspects les plus divers : aplaties, de forme triangulaire ou semi-lunaire chez l'homme et les primates, on les trouve, chez d'autres espèces, globuleuses, discoïdes ou prismatiques. Leurs rapports avec les reins ne sont pas moins variables ; coiffant parfois exactement l'extrémité céphalique de la glande rénale, elles peuvent perdre tout contact avec ce dernier organe ou encore venir se placer le long de son bord interne.

Il convient aussi de signaler des divergences assez considérables dans le poids relatif de la surrénale, suivant les espèces animales considérées. Le cobaye et le paca présentent cette particularité de posséder, parmi tous les Mammifères, les plus grosses glandes ; chez le phoque et les pinnipèdes par contre, les surrénales sont relativement très petites. Voici à ce sujet quelques chiffres empruntés à

Cuvier, qui indiquent le rapport du volume du rein à celui de la surrénale et qui sont particulièrement démonstratifs :

Phoque	1 : 150.
Lama	1 : 100.
Tigre	1 : 48.
Sarigue	1 : 45.
Cheval	1 : 30.
Guenon	1 : 16.
Rat	1 : 12.
Cobaye	1 : 8,50.

L'étude des rapports du poids de la surrénale avec le poids total du corps a fourni à Langlois et à Pende des résultats du même genre, mais encore plus précis. Le poids relatif de la surrénale offre des écarts assez considérables dans les espèces suivantes :

Cheval	1 : 12.000.
Lapin	1 : 10.000.
Chien	1 : 6.000 à 1 : 3.000.
Chat	1 : 6.000.
Rat	1 : 3.000.
Cobaye	1 : 2.700.

A côté de ces variations dans la forme, la situation et le poids, il faut reconnaître que les glandes surrénales des Mammifères présentent une uniformité générale de structure assez frappante qui permet de décrire dans cette classe un type vraiment caractéristique de l'organe.

La surrénale des Mammifères est essentiellement constituée de deux portions ou substances : l'une, périphérique prend le nom de substance corticale, l'autre, centrale et entièrement entourée par la précédente, forme la substance médullaire (fig. 1). Ces deux substances diffèrent du reste essentiellement l'une de l'autre par leurs caractères histologiques, cytologiques, et par leurs réactions micro-chimiques.

La substance corticale est composée d'amas et de cordons de cellules dont le corps cytoplasmique renferme en quantité plus ou moins importante des granulations brillantes et partiellement anisotropes. Ces granulations réduisent l'acide osmique et se colorent par le Sudan III et le Scharlachroth ; elles se laissent enfin dissoudre dans le xylol, le chloroforme, l'éther, etc. En un mot, ces granulations

présentent les principales réactions micro-chimiques des graisses et certains de leurs caractères les rapprochent plus particulièrement des lécithines, quelques auteurs cependant, pour ne point préjuger de leur nature exacte, se bornent à les désigner sous le nom de granulations lipoïdes ou adipoïdes.

Le tissu de la moelle est également constitué d'amas et de cordons cellulaires ; mais les enclaves granuleuses renfermées à l'intérieur de leurs éléments présentent de



Fig. 1.

Surrénale de Mammifère (Lapin).

S. C., Substance corticale ; *S. M.*, Substance médullaire ; *C.*, Capsule fibreuse.

tout autres caractères. Les granulations des cellules médullaires possèdent une grande affinité pour la plupart des colorants nucléaires, spécialement pour l'hématoxyline et la safranine. Elles réduisent la solution de chlorure d'or, et le perchlorure de fer les colore en bleu-vert. Sous l'action de l'acide chromique et des sels de chrome, elles prennent enfin une teinte jaune-brunâtre caractéristique. Cette dernière particularité, bien mise en évidence par Henle (1865), fit donner par Stilling, en 1890, le nom de cellules chromophiles aux éléments de la substance médullaire. Kohn (1898) substitua à cette dénomination celle de cellules chromaffines qui est plus explicite et prête moins à confusion. C'est elle qui, de nos jours, est encore habituellement employée. Disons cependant qu'en Allemagne, à la suite des travaux de Poll, on désigne indifféremment sous les termes de

cellules chromaffines ou phéochromes tous les éléments cellulaires présentant la réaction indiquée plus haut vis-à-vis des sels de chrome.

En définitive, la surrénale des Mammifères est composée de deux sortes d'éléments principaux : les cellules corticales caractérisées surtout par la présence de granulations graisseuses à l'intérieur de leur protoplasma et les cellules médullaires ou chromaffines douées d'affinités particulières pour les sels de chrome. Ces deux sortes d'éléments sont, comme nous l'avons vu, disposés de telle façon que les cellules médullaires occupent une situation centrale et sont ainsi entièrement entourées par les cellules corticales. Dans l'étude que nous allons entreprendre de la surrénale dans les autres classes de Vertébrés, nous retrouverons encore ces deux variétés d'éléments cellulaires caractéristiques du tissu cortical et du tissu médullaire, mais nous verrons que leur disposition et leurs rapports réciproques sont sujets à de nombreuses variations ; nous ne retrouverons plus en particulier ce mode de groupement si spécial, permettant de distinguer à la surrénale des Mammifères une moelle et une écorce. Toutefois, pour la facilité des descriptions, nous continuerons à donner le nom de tissu cortical aux éléments chargés de granulations graisseuses et celui de tissu médullaire aux éléments à grains chromaffines.

Surrénale des Oiseaux. — Les glandes surrénales sont représentées chez les Oiseaux par deux masses vivement teintées en jaune ocre, situées de part et d'autre de la veine cave et dans le voisinage de l'extrémité céphalique du rein correspondant. Ce qu'il y a de particulièrement intéressant à signaler dans cette classe de Vertébrés, ce sont les relations très étroites que les surrénales affectent avec les glandes génitales chez le mâle comme chez la femelle. Il s'agit là de la persistance d'une disposition fondamentale caractéristique de la période embryonnaire et montrant bien les rapports intimes présentés par ces différents organes dans les premières phases du développement.

La structure histologique de la surrénale des oiseaux diffère entièrement de ce que l'on observe chez les Mammi-

fères. Sans doute, on retrouve encore dans cet organe des éléments à type cortical et des éléments à type médullaire, mais les deux espèces de tissus se trouvent plus ou moins intimement mélangés. Les cellules glandulaires se groupent de manière à constituer des cordons ; ceux-ci, en raison de

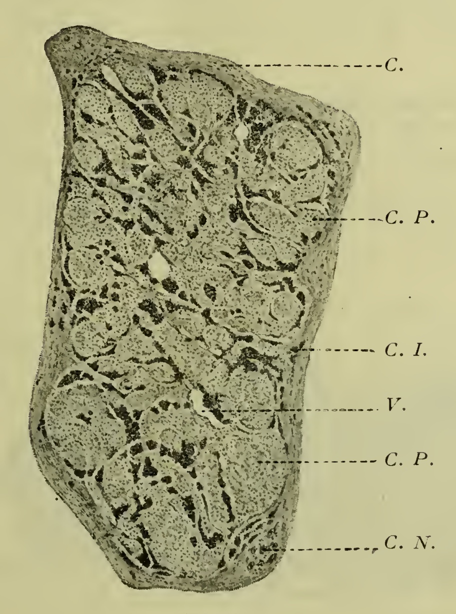


Fig. 2.

Surrénale d'Oiseau (Poulet), d'après POLL.

C., Capsule fibreuse ; *V.*, Vaisseaux sanguins ; *C. N.*, Cellules nerveuses sympathiques ; *C. P.*, Cordons corticaux ou cordons principaux ; *C. I.*, Cordons médullaires ou cordons intermédiaires composés de cellules chromaffines.

leurs caractères cytologiques peuvent se distinguer en cordons principaux (RABL) ou cordons corticaux dont les éléments renferment des enclaves graisseuses, et en cordons intermédiaires (RABL) encore appelés cordons médullaires et constitués par des cellules chromaffines. Les cordons corticaux sont beaucoup plus importants et plus volumineux que les cordons médullaires, au contraire très grêles,

plus ou moins fragmentés, réduits parfois à de simples petits amas cellulaires (fig. 2).

Ce qui caractérise essentiellement la surrénale des Oiseaux, c'est l'enchevêtrement et la pénétration réciproque des substances corticale et médullaire; dans cette classe, le tissu cortical commence à prendre une place nettement prépondérante par rapport au tissu chromaffine.

Surrénale des Reptiles. — Les caractères morphologiques des capsules surrénales de la plupart des Reptiles rappellent dans leurs grandes lignes ceux observés chez les Oiseaux. Les surrénales ont en particulier chez eux des relations de voisinage avec la glande génitale beaucoup plus intimes qu'avec les reins.

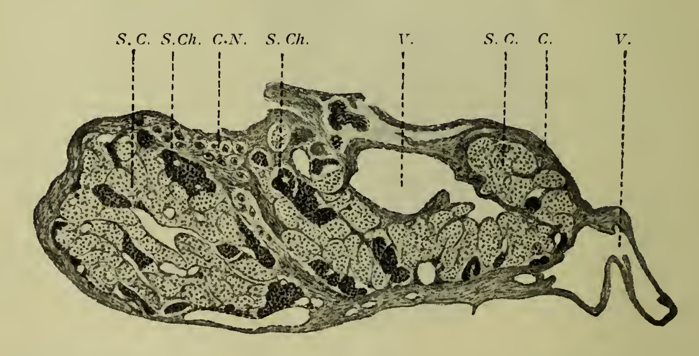


Fig. 3.

Surrénale de Reptile (*Emys europea*), d'après Poll.

C., Capsule fibreuse ; *V.*, Vaisseaux sanguins ; *C.N.*, Cellules nerveuses sympathiques ; *S.C.*, Substance corticale ; *S.Ch.*, Substance chromaffine.

Au point de vue de leur structure, il convient d'étudier séparément la surrénale des Hydrosauriens et celle des Lépidosauriens.

Chez les Crocodiliens et les Chéloniens, la structure histologique de la glande est assez comparable à ce que nous avons signalé chez les Oiseaux. Le tissu surrénal, dans ces espèces, est en effet constitué par des cordons cellulaires, les uns à type cortical, les autres à type médullaire ;

il existe là aussi une pénétration réciproque des deux tissus ; mais il faut cependant remarquer que le tissu cortical l'emporte encore davantage en importance sur le tissu médullaire dont les cordons sont minces et excessivement réduits (fig. 3).

Chez les Lacertiliens et les Ophidiens, la plus grande partie du tissu chromaffine vient se placer à la région dorsale de la glande, le tissu cortical qui constitue à lui seul la presque totalité de l'organe en occupe la portion ventrale. On ne retrouve plus entre les cordons corticaux que de rares cellules chromaffines disséminées çà et là (fig. 4). Il existe ainsi chez les Reptiles, et plus spécialement chez les Lépidosauriens, une tendance à l'isolement des deux substances corticale et médullaire, cette dernière acquérant une situation périphérique.

Surrénale des Amphibiens. — Les surrénales des Amphibiens se présentent avec des caractères morphologiques particuliers, suivant les espèces envisagées. Chez les Anoures, les glandes apparaissent sous la forme de deux bandelettes aplaties, situées à la face ventrale des reins sur lesquels elles ne font que faiblement saillie. Elles sont très étroitement unies aux veines rénales et se détachent nettement par leur coloration jaune sur la substance brune des reins.

Chez les Urodèles, le tissu capsulaire se fragmente en un grand nombre de petits corpuscules de coloration jaunâtre, disposés en série à la face ventrale du rein. Chez les Gymnophions, la moitié antérieure de la surrénale est formée par une masse compacte comme chez les Anoures, et sa partie postérieure est divisée en petits nodules comme chez les Urodèles.

Quels que soient du reste leur aspect extérieur et leur état plus ou moins avancé de fragmentation, on constate que les surrénales des Amphibiens sont également composées d'éléments corticaux et d'éléments médullaires mélangés les uns aux autres. Les cellules chromaffines sont cependant en très petit nombre ; isolées ou réunies en petits groupes, elles viennent s'accoler aux travées de cellules corticales. A ces deux catégories d'éléments, il faut ajouter une troisième espèce de cellules décrites pour la première

fois par Stilling. Cet auteur les désigna sous le nom de cellules d'été, car il les observa uniquement chez les grenouilles sacrifiées en cette saison. Toutefois, elles ont été retrouvées depuis par Ciaccio, Giacomini, Grynfelt, Celestino da Costa dans diverses autres espèces et en dehors des périodes estivales. Ce sont des cellules ovales, à noyau

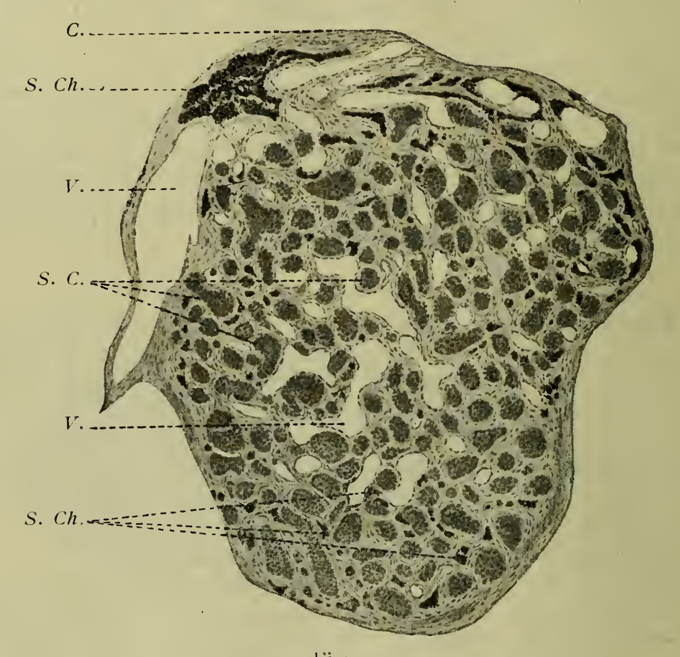


Fig. 4.
Surrénale de Reptile (Boa constrictor), d'après Poll.

C, Capsule fibreuse ; *V.*, Vaisseaux sanguins ; *S. C.*, Substance corticale ; *S. Ch.*, Substance chromaffine.

excentrique, ayant comme caractère essentiel de renfermer des granulations en général plus volumineuses que celles des cellules chromaffines. Elles prennent une teinte rouge-violet dans les préparations colorées par le triacide d'Ehrlich ou traitées suivant la méthode de Benda ; elles ne fixent pas la laque ferrique d'hématoxyline. Quant à la signification de ces éléments, l'opinion qui paraît à l'heure actuelle la plus acceptable est celle de Grynfelt qui les considère

comme de nature leucocytaire; certains auteurs les rapprochent même des Mastzellen en raison de la teinte métachromatique qu'ils prennent après coloration au bleu polychrome de Unna.

Surrénale des Poissons. — Chez les Poissons, il n'existe plus à proprement parler de glande surrénale, si l'on donne ce nom à un organe bien différencié et constitué à la fois d'éléments à type cortical et d'éléments à type médullaire.

En effet, dans cette classe de Vertébrés, à la place de la glande surrénale, existent deux ordres de formations complètement isolées et indépendantes les unes des autres, composées exclusivement soit de tissu cortical, soit de tissu chromaffine.

Balfour, en 1877, signala tout d'abord cette disposition particulière de l'appareil surrénal chez les Sélaciens et mit en évidence chez eux l'existence de deux systèmes bien distincts. Depuis, grâce surtout aux travaux de Giacomini, on a pu retrouver, chez la plupart des Poissons, cette individualisation si curieuse des tissus cortico-surrénal et médullo-surrénal.

Sélaciens. — Balfour a décrit chez les Sélaciens un petit corpuscule impair (Squales) ou pair (Raies) situé entre les deux reins, au voisinage de leur extrémité céphalique. Cet organe, en raison de sa situation, porte le nom de corps ou organe interrénal. Les corps interrénaux, bien limités par une capsule conjonctive, sont constitués par des cordons cellulaires agencés en un réseau compliqué, dans les mailles duquel circulent de nombreux capillaires sanguins. Ces cordons sont eux-mêmes formés de cellules épithéliales régulières dont le protoplasma renferme des granulations de nature graisseuse et réduisant l'acide osmique. De telles cellules à enclaves lipoïdes peuvent être homologuées aux éléments corticaux de la surrénale des autres Vertébrés.

Quant au tissu médullaire, il est représenté chez les Sélaciens par toute une série de corpuscules disposés métamériquement (Squales) ou non métamériquement (Raies) sur le trajet des artères pariétales et dans le voisinage de la chaîne du grand sympathique (fig. 5). On en compte par exemple de dix-huit à vingt chez Scyllium catulus.

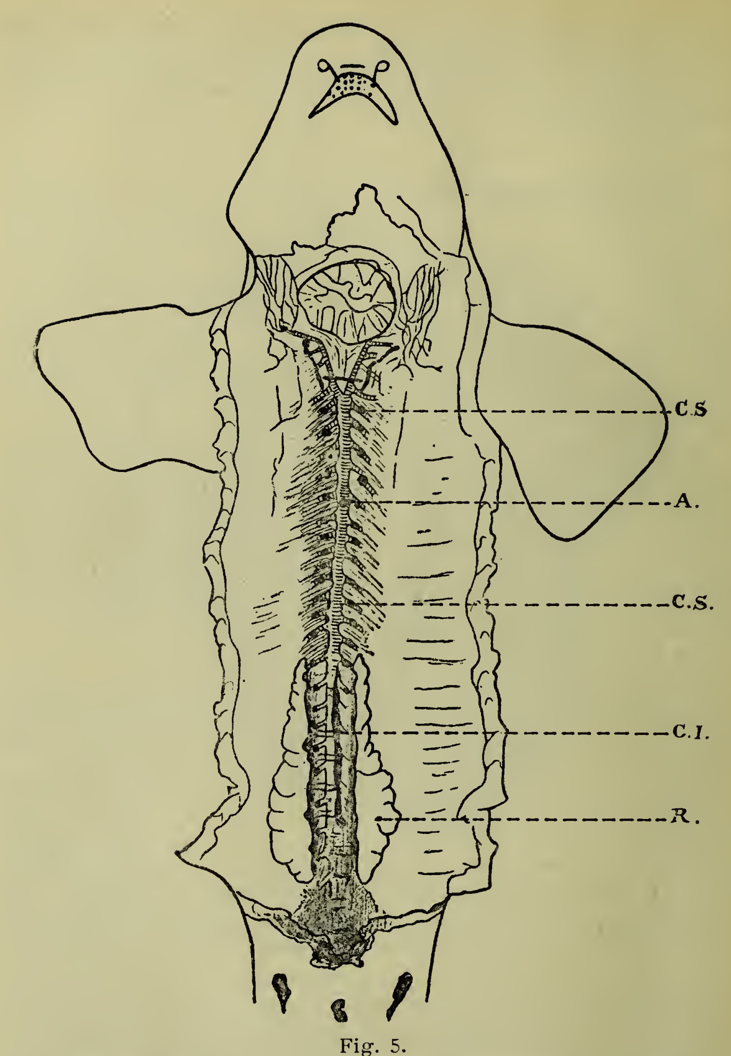


Fig. 5.
Corps interrénal et corps suprarénaux chez Scyllium canicula, d'après Biedl.
R., Rein ; *A.*, Aorte ; *C. I.*, Corps interrénal ;
C. S., Corps suprarénaux.

Ils sont constitués par des amas de cellules polyédriques, irrégulières. Ces cellules renferment des granulations qui

se colorent en rouge par la safranine, en gris-verdâtre par le perchlorure de fer, en brun par le bichromate de potasse, et possèdent en définitive les principaux caractères des grains chromaffines. Les corpuscules médullaires ou chromaffines des Sélaciens ont reçu le nom de corps suprarénaux.

En raison de cette dissociation et de cette division si nettes chez les Poissons des deux portions constitutives de la surrénale, Poll, vivement frappé de l'impropreté des termes de substance corticale et de substance médullaire, qui n'ont seulement leur raison d'être que chez les Mammifères, proposa de désigner sous le nom de système interrénal le tissu cortico-surrénal ; il oppose à ce système interrénal le système chromaffine ou phéochrome. Biedl, Celestino da Costa et nombre d'autres auteurs ont adopté une terminologie analogue. Il convient bien de savoir à l'heure actuelle que l'on entend par système interrénal l'ensemble des formations à type cortico-surrénal et par système chromaffine ou phéochrome, les divers organes dont les éléments cellulaires présentent la réaction chromaffine.

Téléostéens. — Chez les Téléostéens, on connaît depuis longtemps déjà des petits corpuscules de forme et de taille excessivement variables, de coloration jaune ou blanc-jaunâtre situés à la face dorsale ou à la face ventrale des reins, parfois même à l'intérieur du parenchyme de ces derniers organes. Ils ont été bien étudiés pour la première fois par Stannius et ont reçu pour cette raison le nom de corpuscules de Stannius ; on a l'habitude de les considérer comme correspondant aux corps interrénaux des Sélaciens (fig. 6). Poll et Srdinko, en s'appuyant surtout sur des considérations d'ordre embryologique, sont partisans de cette manière de voir. Toutefois, il faut bien l'avouer, et Poll se plaît à le reconnaître lui-même, l'étude histologique des corpuscules de Stannius est bien différente de celle des corps interrénaux.

Ils sont formés en effet de petits cordons pleins ou au contraire creusés d'une lumière, et composés d'éléments cellulaires se disposant généralement en plusieurs couches. Les cellules des corpuscules de Stannius ne renferment pas de granulations colorables par l'acide osmique ou le Sudan III et ce caractère négatif fait hésiter un peu à

comparer ces éléments à ceux de la corticale surrénale des autres Vertébrés.

Indépendamment des corpuscules de Stannius, Giacomini a décrit chez certaines espèces de Poissons osseux (Murène.

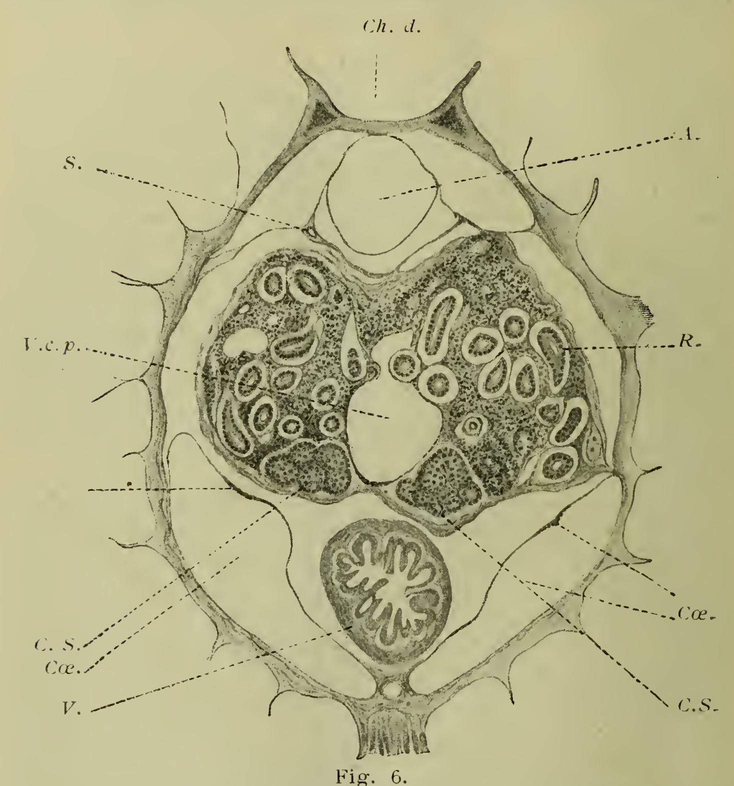


Fig. 6.

Corpuscules de Stannius chez une jeune Anguille, d'après Giacomini.

Ch. d., Chorde dorsale; *A.*, Aorte; *V. c. p.*, Veine cardinale postérieure; *Cœ.*, Cœlome; *V.*, Vessie; *R.*, Rein; *S.*, Sympathique; *C. S.*, Corpuscules de Stannius.

Congre), des formations nouvelles situées au voisinage du rein céphalique; leur structure les rapproche des corps interrénaux des Sélaciens et les a fait nommer corps interrénaux antérieurs ou céphaliques.

C'est également Giacomini qui a démontré l'existence de tissu chromaffine chez les Téléostéens, et a signalé la

présence de groupes de cellules phéochromes dans la paroi même des veines cardinales.

Ganoïdes. — Stannius, en 1846, a mis en évidence et étudié chez les Ganoïdes de petits corpuscules généralement très nombreux, de taille variable et situés à l'intérieur même de la substance rénale. Au point de vue histologique, ils sont constitués de cellules renfermant des enclaves graisseuses et ont été rattachés ainsi au système interrénal. Enfin, Giacomini a retrouvé dans la paroi des veines cardinales et rénales efférentes des éléments à granulations chromaffines.

Dipnoï. — On a décrit dans cette espèce de petits corps rappelant par leurs caractères généraux les corpuscules de Stannius, mais jusqu'ici le système chromaffine des Dipnoï est encore complètement inconnu.

Cyclostomes. — Chez les Cyclostomes, enfin, qui occupent le dernier échelon de l'échelle des Vertébrés, Giacomini a montré qu'il existe également des organes interrénaux et chromaffines bien distincts.

Cet auteur a décrit, en particulier chez Pétromizon, deux espèces de formations. Les premières, situées dans la paroi des veines cardinales et même d'autres vaisseaux, composées de cellules à granulations lipoïdes, sont considérées comme les corps interrénaux des Cyclostomes. Quant au système chromaffine, il est représenté chez eux par une seconde série de corpuscules situés en particulier au voisinage des branches d'origine de l'aorte et dans la paroi de différents vaisseaux.

Chordés. — On n'a jusqu'ici trouvé chez les Chordés acrâniens ni système interrénal, ni système chromaffine ; il n'est pas cependant démontré que ces formations fassent chez eux entièrement défaut.

En effet, on a pu mettre en évidence jusque chez les Invertébrés la présence de tissu chromaffine. Poll et Sommer, à ce sujet, ont trouvé chez les Annélides et décrit dans les ganglions nerveux abdominaux de la sangsue des cellules à réaction chromaffine manifeste.

De cette étude rapide relative à l'Anatomie comparée des organes surrénaux, il est permis de tirer un certain nombre de conclusions.

Tout d'abord, on peut admettre que les surrénales sont des formations constantes dans toute la série des Vertébrés.

Elles sont essentiellement constituées de deux substances ou tissus : le tissu cortical ou interrénal et le tissu médullaire ou chromaffine. Chez les Poissons, les deux substances sont entièrement isolées l'une de l'autre et forment deux systèmes d'organes différents. Le système interrénal et le système chromaffine se rapprochent l'un de l'autre dans les autres classes de Vertébrés et l'on voit se constituer un organe méritant, à proprement parler, le nom de glande surrénale.

Chez les Amphibiens et les Reptiles, on observe une simple juxtaposition, puis une pénétration réciproque des deux systèmes ; leur union est encore plus étroite chez les Oiseaux où ils sont intimement mélangés l'un à l'autre. Chez les Mammifères enfin, le tissu chromaffine de la surrénale acquiert une situation centrale et se trouve entièrement entouré par le tissu interrénal.

Toutefois, les capsules surrénales dans les espèces où elles apparaissent sous forme d'organes nettement différenciés, ne renferment pas en général la totalité des tissus interrénal et chromaffine de l'individu auquel elles appartiennent et comme nous aurons l'occasion de le signaler plus loin, on retrouve la plupart du temps, à côté des glandes surrénales principales, toute une série de formations qui méritent le nom d'organes interrénaux et d'organes chromaffines accessoires.

CHAPITRE II

Développement de la glande surrénale.

Sommaire. — Théories embryogéniques relatives au développement de la glande surrénale des vertébrés supérieurs. — Unité ou dualité d'origine de la surrénale. — Développement de la substance corticale. — Développement du tissu chromaffine et de la substance médullaire. — Pénétration des éléments chromaffines à l'intérieur de l'ébauche corticale et organisation définitive de la glande. — Parallèle entre le développement ontogénique et phylogénique de la surrénale. — La capsule surrénale de l'homme au cours de la vie fœtale.

C'est seulement plus de deux siècles après la découverte des glandes surrénales par Eustache que l'on commença à se préoccuper de l'origine de ces formations ; et il faut arriver à l'année 1872 pour voir s'ouvrir, avec l'important mémoire de von Brünn, l'ère des recherches systématiques relatives au développement de la surrénale. Depuis lors, les travaux se sont succédés en grand nombre et diverses sont les théories qui ont été tour à tour invoquées pour expliquer le mode de formation de cet organe chez les Vertébrés supérieurs. Chez ceux-ci, nous savons que les capsules se composent essentiellement de deux portions histologiquement bien distinctes : la substance corticale et la substance médullaire, or, suivant que les auteurs attribuent une origine unique aux deux parties constituantes de la glande, ou au contraire font dériver chacune d'elles d'une ébauche spéciale, on peut avec Soulié diviser les théories embryogéniques concernant le développement des surrénales en deux grandes catégories : les théories unicistes et les théories dualistes dont nous envisagerons les principales particularités.

Théories unicistes. — Les théories unicistes réclament pour la surrénale une unité d'origine. Parmi les partisans de cette manière de voir, certains avec Von Brünn (1871) et Gottschau (1883) font dériver l'organe du mésenchyme.

Mais la plupart des unicistes attribuent à la surrénale une origine épithéliale ; il faut faire remarquer cependant que des divergences assez sensibles séparent à ce sujet les divers auteurs. Les uns soutiennent que l'ébauche primitive dérive d'une partie différenciée de l'épithélium germinatif (Janosik, 1883 ; Mihalcovics, 1885 ; Valenti, 1889), tandis qu'elle proviendrait pour les autres des organes excréteurs transitoires : du pronéphros (Semon, 1890) ou du mésonéphros (His, 1868 ; Waldeyer, 1870 ; Hoffmann, 1886-89 ; Aichel, 1900).

Théories dualistes. — La conception uniciste est à l'heure actuelle presque complètement abandonnée, elle est remplacée par la théorie dualiste qui admet une ébauche distincte pour la substance corticale et la substance médullaire. Toutefois, en ce qui concerne l'origine de la substance corticale, l'accord est loin d'être complet entre les auteurs. Le tissu cortical se développe aux dépens du mésenchyme pour Braun (1879), Balfour (1881), Mitsukuri (1882) ; mais on lui reconnaît cependant en général une origine épithéliale : Inaba (1891), Fusari (1890-92), Srdinko (1900-03), Wiesel (1900), Braurer (1900-03), le font dériver de l'épithélium germinatif ; Weldon (1884), Rabl (1896), le rattachent à l'épithélium des conduits du mésonéphros ou du pronéphros. Nous verrons enfin avec Soulié et Poll comment on peut le voir se développer au niveau d'une portion non différenciée de l'épithélium cœlomique.

Tous les embryologistes qui admettent une ébauche double pour la substance corticale et la substance médullaire sont, par contre, unanimes à reconnaître que le tissu médullaire ou chromaffine présente une communauté d'origine avec les cellules ganglionnaires du système sympathique.

Dans l'étude que nous allons entreprendre du développement de la surrénale chez les Vertébrés supérieurs et plus particulièrement chez les Mammifères, nous nous guiderons sur les travaux de Soulié et de Poll, et suivant ces deux auteurs, nous envisagerons successivement le développement de la substance corticale, le développement de la substance médullaire, enfin les rapports réciproques contractés ultérieurement par ces deux formations originellement distinctes.

Développement du système interrénal et de la substance corticale. — Le mode de développement de la substance corticale de la glande surrénale, ou mieux du système interrénal, pour employer la nomenclature utilisée en anatomie comparée, est le même dans toute la série des

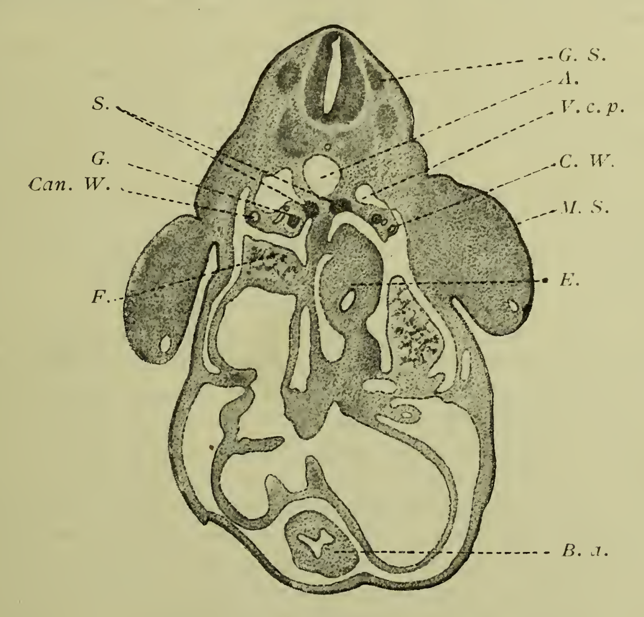


Fig. 7.
Coupe transversale d'un embryon humain de 6 mill. (25e jour). d'après Soulié.

A., Aorte ; *V.c.p.*, Veine cardinale postérieure ; *E.*, Estomac ; *F.*, Foie ; *B. a.*, Bulbe artériel ; *C. W.*, Corps de Wolff ; *G.*, Glomérule ; *Can. W.*, Canal de Wolff ; *M. S.*, Membre supérieur ; *S.*, Ebauche de la glande surrénale ; *G. S.*, Ganglion spinal.

Vertébrés. Qu'il s'agisse, en effet, de la corticale si hautement différenciée des Mammifères ou des corpuscules divers qui en sont l'homologue chez les Poissons (corps interrénaux des Sélaciens, corpuscules de Stannius des Téléostéens, etc.), les phénomènes initiaux qui marquent à son début l'évolution de ces différentes formations présentent une analogie frappante.

Des deux substances qui constituent la capsule surrénale des Amniotes, c'est la substance corticale qui apparaît la première au cours du développement ; elle se montre peu après le corps de Wolff et elle précède à peine l'organe génital. Elle se différencie aux dépens de l'épithélium cœlomique et la région qui lui donne naissance a été désignée par Soulié sous le nom de zone ou région surrénale. La région surrénale se trouve située entre la racine du mésentère et l'éminence génitale (fig. 7), dépasse la partie supérieure de cette dernière, mais n'atteint jamais le sommet du corps de Wolff ; en bas, elle ne descend pas au-dessous de l'origine de l'artère mésentérique supérieure.

C'est donc de la zone surrénale que dérive par prolifération des éléments mésothéliaux, la substance corticale des Vertébrés supérieurs. Cette prolifération est diffuse ou conduit à la formation de bourgeons épithéliaux qui se pédiculisent ensuite et se séparent de l'épithélium cœlomique. Dès leur apparition, les éléments qui composent l'ébauche de la glande surrénale se mettent en rapport avec les vaisseaux veineux de la région et en particulier avec les veines efférentes du mésonéphros ; ils ne tardent pas non plus à présenter des relations assez étroites avec les organes voisins : glomérules et tubes segmentaires du corps de Wolff, glande génitale, foie, etc. Ces connexions secondaires sont très importantes à connaître. Elles expliquent comment les embryologistes qui n'ont pas étudié ou qui ont méconnu les premiers stades du développement de la surrénale ont pu faire dériver cet organe du mésonéphros (Weldon, Aichel) ou du mésenchyme qui entoure la paroi des veines (Braun, Gottschau) ; elles rendent compte également de la présence de corpuscules corticaux aberrants retrouvés à l'état adulte à l'intérieur ou au voisinage de divers organes abdominaux, parfois même entraînés à leur suite en des points très éloignés de la glande principale (glandules para-génitales de Marchand).

Les éléments cellulaires de l'ébauche corticale continuent à se multiplier activement et la formation ne tarde pas à prendre l'aspect d'un organe épithélial compact qui s'isole de plus en plus nettement au milieu du mésenchyme ambiant. Dans la suite, des capillaires sanguins pénètrent dans l'amas épithélial et le décomposent en cordons pleins, richement anastomosés entre eux. A ce stade, l'organe peut

être comparé à une glande close réticulée et autour de lui se constitue une véritable capsule d'enveloppe.

Développement du système chromaffine et de la substance médullaire. — Le développement du système chromaffine est étroitement uni à celui du sympathique. En effet, dans toute la série des Vertébrés, les cellules chromaffines ou phéochromes ont une origine commune avec les cellules ganglionnaires du sympathique.

Il ne faudrait pas croire cependant que les cellules chromaffines dérivent des cellules ganglionnaires sympathiques elles-mêmes. On ne comprendrait pas bien comment des éléments aussi hautement différenciés que les cellules ganglionnaires puissent se transformer en cellules chromaffines et du reste, comme le fait remarquer Swale Vincent, on n'a jamais pu constater de types intermédiaires entre ces deux espèces cellulaires.

En réalité, cellules ganglionnaires et chromaffines dérivent d'une même ébauche, d'une même souche d'éléments cellulaires, les sympathogonies de Poll. Les sympathogonies sont primitivement toutes comparables ; mais peu à peu on voit apparaître entre elles certaines différences qui permettent de distinguer des sympathicoblastes ou cellules mères des cellules ganglionnaires du sympathique et des phéochromoblastes qui donneront naissance ultérieurement aux phéochromocytes et aux cellules chromaffines proprement dites. Les phéochromoblastes décrits par Poll répondent aux cellules parasympathiques de Soulié. Cet auteur distingue lui aussi la cellule sympathique embryonnaire de la cellule médullaire embryonnaire ; mais il suppose leur distinction très précoce ne faisant pas jouer aux sympathogonies de rôle spécial dans la constitution des organes chromaffines. Quoiqu'il en soit, les phéochromoblastes commencent assez tard leur évolution et alors que dans les ganglions sympathiques on aperçoit des neuroblastes très nets ; leur transformation en cellules chromaffines se manifeste seulement chez l'homme vers le quatrième mois de la vie intra-utérine et se poursuit de là jusqu'après la naissance.

Les premiers phéochromoblastes apparaissent tout d'abord chez l'Homme dans le plexus abdominal préaortique : suivant Kohn on constate leur présence chez

l'embryon de 19.5 mill. Chez l'embryon de 27 mill., leur différenciation se poursuit dans les segments cervicaux, thoraciques et dans le bassin. Le tissu chromaffine continue sans cesse à prendre une extension de plus en plus considérable et chez l'embryon de 44 mill. on peut décrire un véritable système chromaffine particulièrement compliqué. Celui-ci est essentiellement composé de deux portions principales. La première comprend de petits amas de



Embryon humain de 27 mill. Embryon humain de 50 mill.

Fig. 8.
Représentation demi-schématique du développement des corpuscules chromaffines (d'après Kohn).

A., Aorte ; *C.*, Ébauche corticale de la surrénale ; *U.*, Uretère ; *R.*, Rectum.

phéochromoblastes en rapport avec la chaîne du sympathique et s'étendant le long de la colonne vertébrale, depuis la région cervicale jusqu'au voisinage du coccyx. La seconde répond au plexus abdominal ; elle se compose de corpuscules dont les uns suivent le bord interne du rein, descendent le long de l'uretère et atteignent ainsi les glandes génitales ; les autres, situés en dedans des précédents, longent l'aorte et pénètrent avec les artères iliaques jusque dans le bassin (fig. 8). La substance médullaire de la surrénale, dont nous allons maintenant étudier le mode de développement, peut être rattachée à ces formations

chromaffines parasympathiques. Ce qui la distingue essentiellement de ces dernières, c'est sa pénétration précoce à l'intérieur de l'ébauche corticale. De plus, tandis que la plupart des formations chromaffines parasympathiques subiront dans la suite une régression progressive, la médullaire surrénale prendra au contraire une importance toujours plus considérable.

Pénétration des éléments chromaffines à l'intérieur de l'ébauche corticale. — Organisation définitive de la glande surrénale des Mammifères. — Chez les Sélaciens et les Poissons en général, la substance corticale ou interrénale subsiste à l'état de formation isolée et le système interrénal n'entre jamais en relation avec le système chromaffine. Il n'en est plus de même dans les autres classes de Vertébrés où l'union du tissu cortical et du tissu chromaffine donne naissance à un organe nouveau, la glande surrénale proprement dite. Nous n'envisageons ici que l'organisation définitive de la glande surrénale des Mammifères.

C'est au moment où l'ébauche corticale se présente sous l'aspect d'un petit organe bien individualisé, constitué de cordons cellulaires anastomosés entre eux et séparés les uns des autres par un riche réseau de capillaires sanguins, que l'on voit cette formation contracter des rapports importants avec les éléments formateurs de la chaîne ganglionnaire du sympathique. Un certain nombre de ces derniers se détachant de l'ébauche même du sympathique viennent s'appliquer contre l'organe cortical et représentent le premier rudiment de la substance médullaire. Soulié, qui considère ces éléments comme déjà différenciés et représentant les futures cellules de la moelle, les désigne sous le nom de cellules parasympathiques pour les distinguer des autres éléments de l'ébauche sympathique. Mais suivant d'autres auteurs, cette distinction serait prématurée et il conviendrait de ne voir dans ces cellules que de simples sympathogonies aux dépens desquelles se différencieraient dans la suite les cellules nerveuses et les cellules chromaffines de la substance médullaire. Cette dernière manière de voir, qui rend bien compte des faits observés, paraît en elle-même assez satisfaisante.

A ce stade de simple accolement des deux substances, ne

tarde pas à en succéder un autre où l'on voit les futurs éléments médullaires pénétrer à l'intérieur de l'ébauche corticale (fig. 9). Ceux-ci s'enfoncent entre les travées du tissu cortical, formant à l'intérieur de celui-ci de petits

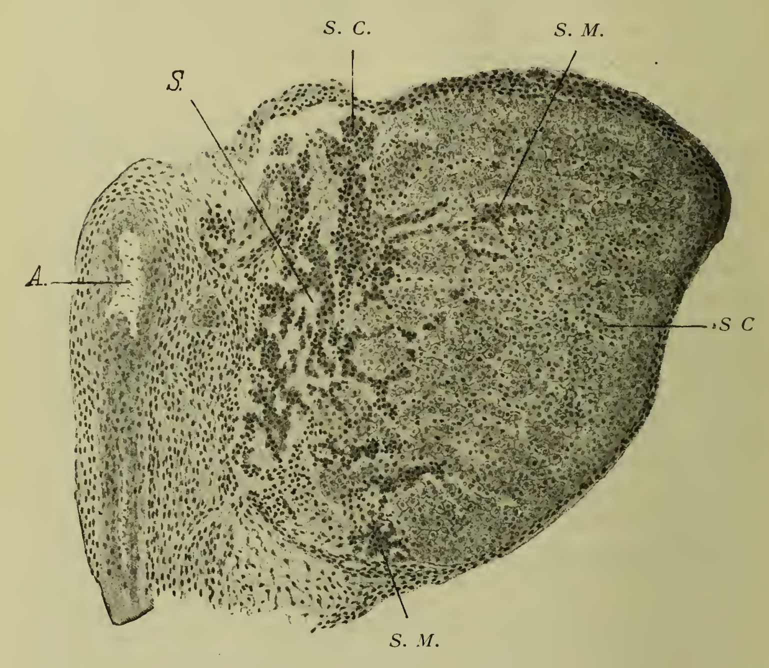


Fig. 9.

Coupe transversale de l'ébauche surrénale d'un embryon humain de 17 mill., d'après Wiesel.
Pénétration de l'ébauche corticale par les éléments sympathiques.

A., Aorte ; *S.*, Ébauche sympathique ; *S. M.*, Éléments sympathiques (sympathogonies) ; *S. C.*, Substance corticale.

amas ou des cordons cellulaires plus ou moins diversement ramifiés et anastomosés (fig. 10). Ce stade est le stade de pénétration et d'enchevêtrement des deux substances (Soulié).

L'ébauche corticale envahie par la médullaire se reconstitue autour d'elle et par l'accroissement rapide de ses couches les plus externes, refoule les éléments médullaires

vers le centre de l'organe. Les cordons médullaires, ne pouvant pas se développer vers la périphérie, se réunissent de manière à constituer une masse centrale homogène étouffant en quelque sorte les cordons corticaux primitivement emprisonnés entre leurs mailles (fig. 11). Ce mode d'évolution particulier des deux substances a comme résultat de donner à la surrénale des Mammifères son aspect caractéristique et permet de distinguer bientôt à cette glande une écorce et une moelle. Ainsi se trouve réalisé le dernier stade du cycle évolutif de la surrénale des Mammifères, le stade de l'englobement définitif de la médullaire par la corticale (Soulié).

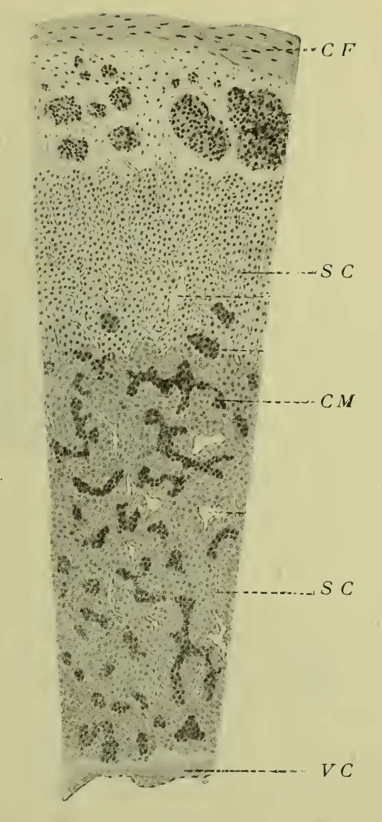


Fig. 10.
Coupe transversale de la capsule surrénale d'un embryon de Mouton de 17 cent., d'après Soulié.

Cette figure montre la progression vers la région centrale des amas de cellules médullaires.

C.F., Capsule fibreuse; *S.C.*, Substance corticale; *C. M.*, Amas de cellules médullaires; *V.C.*, Veine centrale.

En résumé, comme Soulié le fait remarquer à juste titre, l'évolution ontogénétique de la surrénale chez les Mammifères comprend une succession de stades qui répondent assez exactement aux différents degrés de complication de l'organe surrénal considéré dans la série des Vertébrés. La séparation et l'isolement primitif des deux ébauches ou des deux substances corticale et médullaire se retrouve, comme nous l'avons vu, chez tous les Poissons. Le stade d'accolement simple persiste définitivement chez les Amphibiens et chez un certain nombre de Reptiles. La pénétration

du tissu chromaffine à l'intérieur de la substance corticale et l'enchevêtrement des deux substances caractérisent la surrénale des Oiseaux. Chez les Mammifères seulement, on



Fig. 11.
Coupe transversale de la capsule surrénale d'un embryon de Mouton de 30 cent., d'après Soulié.

Cette figure montre l'organisation définitive des deux substances corticale et médullaire; la substance médullaire renferme encore des amas de substance corticale. — *S. C.*, Substance corticale; *S. M.*, Substance médullaire; *C. F.*, Capsule fibreuse; *V. C.*, Veine centrale.

voit à la suite de processus évolutifs assez compliqués, la substance chromaffine être englobée complètement par la corticale, l'organe entièrement développé possédant dès lors dans cette classe une moelle et une écorce parfaitement individualisées.

La glande surrénale de l'Homme au cours de la vie fœtale. — En ce qui concerne plus particulièrement le développement de la surrénale de l'Homme, Soulié a montré que chez ce dernier, l'ébauche corticale apparaît vers le vingt-cinquième jour de la gestation (embryon de 6 mill.). Vers le quarantième jour (embryon de 17 mill., Wiesel; embryon de 19 mill., Soulié), les cellules émanées du symphathique (sympathogonies de Poll, cellules parasympathiques de Soulié) entrent en relation avec l'ébauche corticale et pénètrent à son intérieur; leur immigration

semble achevée vers la fin de la septième semaine (embryon de 24 à 26 mill.).

La différenciation des éléments de la substance corticale se manifeste de très bonne heure. Déjà, chez un embryon de 21 mill., à une époque où l'ébauche médullaire n'a pas encore fait son apparition, Husnot signale la tendance que prennent les cellules corticales à s'agencer en cordons à direction radiaire ; dans quelques-unes de ces cellules commencent même à apparaître de grosses granulations graisseuses.

Vers le deuxième mois, on peut diviser la substance corticale en deux zones : l'une périphérique est la zone glomérulaire, l'autre, située en dedans de la précédente, est la zone fasciculo-réticulée.

A partir de la fin du troisième mois, l'organisation de la substance corticale se poursuit régulièrement et d'après Wiesel, l'arrangement en trois zones est déjà bien marqué. Les granulations graisseuses s'observent en plus grande abondance dans les cellules de la glomérulaire et de la zone réticulée ; enfin, dans certaines d'entre elles, on voit apparaître des grains de pigment.

La chromaffinité des cellules médullaires commence à s'affirmer aussi à cette époque et dans le courant du quatrième mois, on les trouve groupées autour de la veine centrale renfermant encore par place au milieu d'elles quelques amas de cellules corticales.

Chez le fœtus de six mois, ce qui frappe surtout, c'est la grande abondance de pigment répandu dans toutes les portions de la glande. La présence de ce pigment que l'on retrouve dans la surrénale du fœtus jusqu'à la naissance et au delà, doit être considérée, d'après Husnot, comme constante et non comme la conséquence d'une affection hémolytique, telle que la syphilis congénitale. Cette surcharge pigmentaire s'observe non seulement dans la médullaire, mais dans la partie profonde de la corticale, parfois même dans toute l'étendue de cette substance. Le pigment de la surrénale du fœtus jouit de propriétés particulières : sous l'action combinée du ferrocyanure de potassium et de l'acide chlorhydrique, quelques grains à peine se colorent en bleu ; il est soluble dans l'alcool et les fixateurs aqueux, mais le formol le fixe et le rend insoluble dans ces réactifs. Ce pigment provient sans doute de phénomènes hémoly-

tiques physiologiques, il est en tout cas totalement différent de celui que nous rencontrerons ultérieurement, localisé exclusivement au niveau des cellules de la zone réticulée de l'adulte.

Il résulte, des faits que nous venons de signaler relativement à l'histogénèse de la surrénale, que cette glande commence de très bonne heure à jouer dans l'organisme un rôle véritablement actif. La fonction sécrétrice de l'organe est bien mise en évidence par l'apparition à l'intérieur de ses éléments de granulations et d'enclaves diverses. Remarquons, à ce sujet, que la substance corticale manifeste son activité propre bien avant que celle de la médullaire n'entre en jeu. Les premières granulations graisseuses apparaissent déjà dans la corticale vers le deuxième mois de la vie intra-utérine et les éléments médullaires ne présentent que vers le quatrième mois environ la réaction chromaffine. Enfin, fait digne de remarque, il existe dans la surrénale du fœtus une véritable fonction pigmentaire excessivement importante qui ne paraît pas avoir d'homologue à l'état adulte, du moins en dehors de toute circonstance d'ordre pathologique.

A l'époque de la naissance, la capsule surrénale est loin encore d'avoir achevé son évolution et de présenter l'aspect sous lequel on est habitué à la considérer chez le sujet adulte. La substance médullaire continue encore en effet à se développer longtemps après la naissance (Wiesel). Quant à la corticale, nous verrons qu'elle subit chez le jeune enfant toute une série de remaniements des plus curieux à la suite desquels l'organe acquiert seulement sa structure définitive.

CHAPITRE III

Anatomie des glandes surrénales

Sommaire. — Situation des glandes surrénales, leurs connexions avec les reins et les gros troncs vasculaires prévertébraux. — Caractères généraux de la surrénale : coloration, consistance, poids, évolution pondérale de l'organe. — Morphologie : configuration extérieure et aspect particulier aux différents âges. — Rapports. — Vaisseaux et nerfs.

Situation. — Connexions surréno-rénales. — Au nombre de deux, l'une droite, l'autre gauche, les glandes surrénales de l'homme sont situées dans la partie postéro-

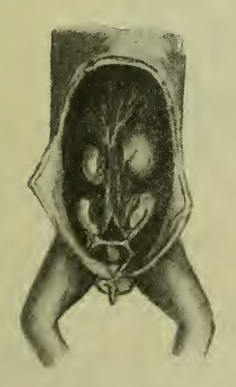


Fig. 12.
Fœtus humain de 35 mill.
La surrénale droite a été enlevée pour montrer le rein qu'elle recouvre entièrement à ce stade.

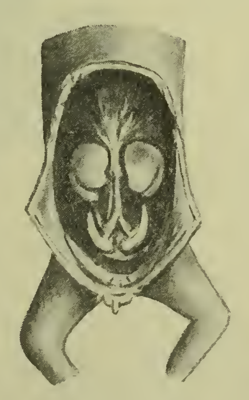


Fig. 13.
Fœtus humain de 38 mill.
Le rein déborde légèrement l'extrémité inférieure de la surrénale.

supérieure de l'abdomen, en arrière du péritoine, au voisinage des reins et des gros troncs vasculaires prévertébraux. Nous avons déjà signalé, à ce sujet, que Pettit considère

ces dernières connexions comme les plus intéressantes, les rapports du rein avec la surrénale étant variables et inconstants. Il convient donc de préciser, avant d'aller plus loin, l'importance des connexions surréno-rénales et dans ce but, nous envisagerons successivement la question chez le fœtus, chez l'enfant et chez l'adulte.

Chez l'embryon humain de quatre semaines, la glande surrénale, beaucoup plus volumineuse que le rein, est



Fig. 14.
Fœtus humain de 11 cent.

située tout à fait en avant de cet organe qu'elle recouvre complètement ; elle conserve cette situation prérénale jusqu'au voisinage du troisième mois de la vie intra-utérine et nous avons pu encore l'observer chez un embryon de 35 mill. (fig. 12). Vers cette époque, le rein se développant plus rapidement que la surrénale commence à la déborder inférieurement (fig. 13). Pendant toute la période fœtale, nous assistons ainsi au développement progresssif du rein (fig. 14) qui, après avoir atteint le volume de la surrénale vers le quatrième mois, prend dans la suite une importance beaucoup plus considérable. Rappelons à ce sujet qu'à 8 mois, la surrénale pèse la moitié ou le tiers du rein

(Huschke), et qu'à la naissance, elle ne représente plus que la cinquième partie de la glande rénale.

La conséquence de cet accroissement inégal des deux organes est facile à comprendre. Le rein déborde de plus en plus l'extrémité inférieure de la surrénale et à la fin de la vie fœtale, le pôle supérieur du rein se trouve coiffé par la capsule à la façon d'un bonnet phrygien, pour employer l'expression devenue classique. La glande a acquis de la sorte cette situation véritablement surrénale qui lui a valu son nom et qui est caractéristique chez l'enfant. Toutefois, chez l'homme adulte, on ne retrouve plus qu'exceptionnellement ces rapports étroits entre la surrénale et le rein. Albarran et Cathelin n'ont observé la position surrénale vraie que 5 fois sur 30 sujets examinés. Dans la grande majorité des cas, la glande est située entre le bord interne du rein et la colonne vertébrale, au-dessus du pédicule rénal, l'extrémité supérieure de la capsule ne dépassant pas le pôle supérieur du rein. Plus rarement, et cette dernière disposition est spéciale à la surrénale droite, la glande se trouve logée très profondément dans l'angle formé par la veine cave inférieure et le foie.

Il résulte de ces quelques données relatives aux rapports de la surrénale et du rein que dans les premiers stades du développement et jusqu'aux environs du troisième mois de la vie embryonnaire, la glande surrénale est en réalité prérénale ; elle ne devient véritablement surrénale que dans les derniers mois de la vie intra-utérine et chez l'enfant. Plus tard enfin elle perd cette situation et chez l'adulte peut être considérée comme un organe pararénal ou plus exactement vertébro-rénal.

Moyens de fixité. — La surrénale présente une stabilité remarquable, tous les anatomistes sont unanimes sur ce point et depuis longtemps, les anatomo-pathologues ont constaté que cet organe n'accompagne jamais le rein dans ses déplacements ; que le rein soit déplacé accidentellement ou congénitalement, les capsules n'en conservent pas moins leur situation normale.

Les moyens de fixité qui maintiennent la surrénale dans la position qu'elle occupe sont nombreux, mais il faut le reconnaître, d'importance très inégale. Nous examinerons rapidement les principaux d'entre eux.

La glande surrénale est d'abord rattachée au rein dans tous les points où ces deux organes entrent en contact par une couche de tissu conjonctif qui les unit l'un à l'autre. C'est surtout chez l'enfant que s'observent de semblables connexions ; mais si Gérota a pu dire à ce sujet que dans le jeune âge, les capsules constituaient un moyen de fixité important pour le rein, il faut bien avouer que cette union ne saurait empêcher les déplacements de la glande rénale qui, d'autre part, ne s'accompagnent jamais de ptose capsulaire. Parmi les moyens de fixité accessoires citons encore : la masse intestinale (Albarran et Cathelin) et le péritoine qui s'étale à la face antérieure de la glande gauche. Les nerfs et surtout les vaisseaux capsulaires, courts et peu extensibles, contribuent déjà d'une manière beaucoup plus évidente à maintenir les surrénales dans leur position habituelle. Toutefois, la surrénale doit en réalité sa grande stabilité aux connexions étroites qu'elle présente avec la loge fibreuse du rein. Elle est située en effet à l'intérieur de la loge rénale comme l'ont bien montré les travaux de Zuckerkandl, Gérota, Charpy, Glantenay et Gosset. Les fascia pré et rétrorénaux, après avoir tapissé le premier la face postérieure du rein, le second sa face antérieure, vont se réunir l'un à l'autre au-dessus du sommet de la surrénale. Cette glande se trouve ainsi incluse à l'intérieur de la capsule du rein et elle garde sa position immuable parce qu'elle est fixée étroitement aux parois d'une loge fibreuse, qui est elle-même intimement unie aux formations de voisinage.

Coloration. — Consistance. — Vues extérieurement, lorsqu'elles ont été dégagées du tissu cellulo-adipeux qui les entoure, les glandes surrénales présentent une coloration jaunâtre, café au lait clair.

Quoique de nature très fragile, le tissu capsulaire possède cependant une consistance assez ferme rappelant celle de la rate, mais bien inférieure à celle du thymus et du corps thyroïde. Très rapidement après la mort, le parenchyme surrénal subit une sorte de ramollissement dont nous étudierons ultérieurement la nature exacte et qui aboutit à la transformation cavitaire de l'organe.

Poids. — Evolution pondérale de la surrénale. — Les chiffres fournis par les auteurs, concernant le poids de la surrénale, diffèrent sensiblement les uns des autres. Le poids moyen de la glande serait de 4 gr. selon Meckel, de 6 à 7 gr. pour Testut, de 7 gr. suivant Cruveilhier, Sappey, Beaunis et Bouchard ; il atteindrait 8 gr. d'après les données de Debierre. La raison de ces divergences réside sans doute dans les variations individuelles parfois considérables que présentent les surrénales. Le poids de la glande subit en effet chez l'homme des modifications plus ou moins manifestes au cours de divers états soit physiologiques, soit pathologiques. Certaines affections chroniques par exemple, comme la tuberculose, s'accompagnent fréquemment d'une diminution de poids des capsules ; à la suite d'infections aiguës au contraire on a pu voir les deux glandes peser jusqu'à 15 gr. et même 19 gr. 50 (Delamare).

Il convient de signaler, d'autre part, que le poids des deux glandes est presque toujours inégal. La différence de poids est le plus souvent à l'avantage de la gauche d'après Huschke et Cruveilhier. Delamare, sur 28 pesées comparatives, a trouvé une fois l'égalité de poids entre les deux organes ; 11 fois la glande droite l'emportait sur la gauche, 16 fois c'était l'inverse qui avait lieu. On comprend de la sorte qu'il soit intéressant d'étudier non plus le poids moyen de la surrénale chez l'homme, mais le poids moyen des deux glandes, c'est-à-dire du tissu capsulaire total. Celui-ci, d'après nos recherches, s'est trouvé varier en règle générale entre 10 et 12 gr. chez l'homme adulte.

Le poids relatif de la surrénale c'est-à-dire le rapport entre le poids de la glande et le poids total du corps est représenté d'après Huschke par les fractions suivantes $\frac{1}{10.000}$ $\frac{1}{10.800}$. Nous l'avons trouvé approximativement de $\frac{1}{12.000}$ en n'envisageant que l'une des glandes, le poids relatif du tissu capsulaire total serait de la sorte de $\frac{1}{6.000}$ environ.

Le sexe ne paraît pas exercer une influence bien sensible sur le poids des surrénales. Si le poids absolu des glandes est un peu plus considérable chez l'homme que chez la femme, le poids relatif par contre est à peu près le même chez l'un comme chez l'autre.

Signalons enfin que le poids spécifique de la capsule surrénale a été évalué à 1.016 par Krause, à 1.033 par Huschke.

Ces différentes données relatives au poids des glandes surrénales sont très intéressantes en elles-mêmes étant donnée surtout l'importance que les cliniciens et les anatomo-pathologues accordent à l'heure actuelle aux variations volumétriques et pondérales des diverses glandes à sécrétion interne. Toutefois, nous ne saurions trop insister sur la nécessité de ne parler qu'avec réserve d'atrophie et d'hypertrophie en se basant pour cela sur les simples indications fournies par la méthode des pesées. Rappelons qu'à côté des moyennes dont on tient en général seulement compte, il convient de bien connaître les limites extrêmes entre lesquelles peuvent osciller à l'état normal et en dehors de toute circonstance pathologique le poids des divers organes ; il est nécessaire également d'être exactement fixé sur les principales particularités de l'évolution pondérale de chacun d'entre eux.

Depuis longtemps déjà, l'attention des observateurs a été attirée par l'importance vraiment remarquable que prend l'ébauche de la surrénale aux premières périodes de la vie fœtale, aussi certains auteurs ont-ils voulu faire jouer à cet organe un rôle spécial dans le développement général de l'organisme. L'intérêt de cette question nous a conduit à entreprendre quelques recherches à ce sujet et à étudier l'évolution pondérale des surrénales aux différentes époques de la vie intra-utérine. Nous avons, à partir du troisième mois, relevé les chiffres suivants qui indiquent le poids absolu et le poids relatif du tissu capsulaire total.

3me mois,	poids absolu	0 gr. 06,	poids relatif	$\frac{1}{238}$
4me —	—	0 gr. 50,	—	$\frac{1}{144}$
5me —	—	1 gr. 65,	—	$\frac{1}{236}$
6me —	—	2 gr. 30,	—	$\frac{1}{278}$
7me —	—	3 gr. 10,	—	$\frac{1}{370}$
8me —	—	3 gr. 45,	—	$\frac{1}{420}$
9me —	—	3 gr. 75,	—	$\frac{1}{560}$

De très bonne heure, la surrénale constitue donc un organe nettement différencié ; mais, fait remarquable qui découle de l'examen des résultats que nous venons de rapporter, c'est que le poids relatif maximum de la glande est atteint de très bonne heure au voisinage du quatrième mois embryonnaire (fig. 15).

La surrénale se sépare de la sorte de la plupart des autres organes qui, d'habitude, atteignent seulement leur

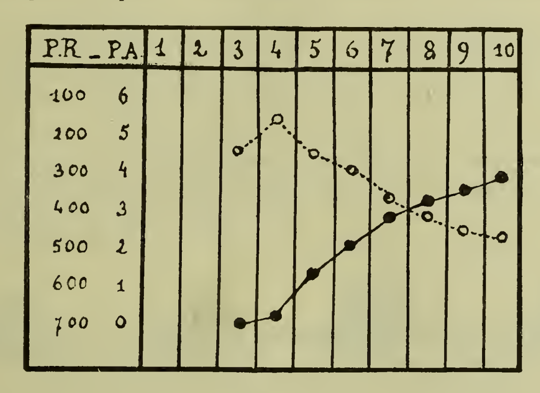


Fig. 15.

Graphique destiné à montrer l'évolution pondérale des glandes surrénales aux différents mois de la vie intra-utérine.

Les chiffres de la rangée verticale *P. A.*, indiquent le poids absolu des surrénales.

Les chiffres de la rangée verticale *P. R.*, indiquent le poids relatif de ces glandes et représentent le dénominateur de la fraction exprimant le poids relatif.

Le trait plein se rapporte aux poids absolus, le trait en pointillé aux poids relatifs.

importance relative maxima vers le moment de la naissance.

A la naissance, le poids des deux capsules est d'environ 4 grammes, leur poids relatif de $\frac{1}{750}$. Pendant la première année de la vie, le poids de la surrénale demeure stationnaire ou même diminue légèrement ; ce fait étant en rapport, comme nous le verrons, avec les remaniements profonds subis par la substance corticale chez le nouveau-né. Enfin, à partir de cette époque, le poids absolu des glandes augmente régulièrement jusqu'à l'âge adulte, le poids relatif continuant à diminuer progressivement.

Pour Huschke, la surrénale subirait chez le vieillard une véritable involution et serait beaucoup plus petite chez lui que chez l'adulte. En réalité, suivant la juste remarque de Cruveilhier, la glande surrénale du vieillard égale souvent et dépasse parfois l'organe adulte. Chez onze sujets de 50 à 76 ans, Delamare a relevé le poids moyen de 4 gr. 80 ; mais on peut observer des glandes de 5 à 6 gr. Husnot, de l'examen de 80 surrénales séniles, conclut enfin que ces organes présentent chez le vieillard un ensemble de modifications qui se traduisent essentiellement par l'augmentation de leur poids et de leur volume. La surrénale continue donc fréquemment à augmenter de poids jusque chez le vieillard. On peut rapprocher ces constatations des observations analogues que nous avons faites au sujet de l'hypophyse du vieillard ; mais dans les deux cas il faut reconnaître qu'il ne s'agit plus de l'évolution normale de ces organes mais bien de transformations d'ordre pathologique.

Configuration extérieure. — L'aspect que présentent les capsules surrénales est assez variable suivant les individus, variable aussi suivant que l'on considère la glande droite ou la glande gauche ; on s'explique ainsi la richesse des expressions employées par les divers auteurs pour caractériser la forme de la surrénale. Tout le monde connaît la comparaison de cet organe avec un bonnet phrygien coiffant le pôle supérieur du rein ; Boyer considère la capsule comme un casque aplati, Albarran et Cathelin la comparent à une grosse virgule ; d'autres lui attribuent une forme ovoïde, en ellipse, en croissant, ou la décrivent comme une pyramide triangulaire.

Pour se faire une idée exacte de la forme de la surrénale humaine, il est nécessaire d'étudier au préalable ses caractères morphologiques aux différents âges de la vie fœtale et chez l'enfant. On peut voir de la sorte à la suite de quelles modifications la glande arrive à acquérir l'aspect sous lequel elle apparaît chez l'adulte.

Les capsules surrénales, jusqu'au troisième mois de la vie fœtale, ont une forme lenticulaire. A partir de cette époque, elles changent d'aspect et prennent une forme générale triangulaire qu'elles conservent suivant Emerico Luna jusqu'au moment de la naissance. En réalité, si l'on veut

comparer la surrénale du fœtus à un solide géométrique, on doit la considérer comme un cône aplati dans le sens

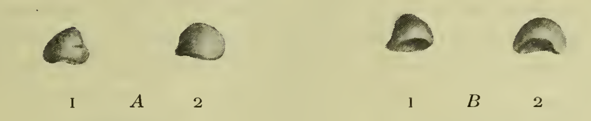


Fig. 16.
Glandes surrénales d'un fœtus humain de 55 mill.
1. Surrénale droite ; 2. Surrénale gauche. — *A.*, Vue antérieure ; *B.*, Vue postérieure (grandeur naturelle).

antéro-postérieur et dont la base bien développée, répondant à la région en contact avec le rein, regarde fortement en arrière (fig. 16, 17, 18).

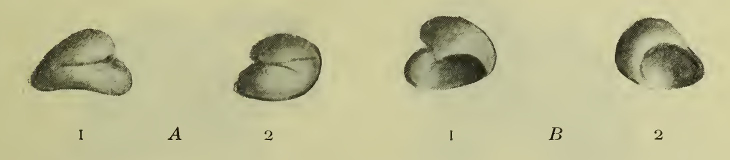


Fig. 17.
Glandes surrénales d'un fœtus humain de 10 cent.
1. Surrénale droite ; 2. Surrénale gauche. — *A.*, Vue antérieure ; *B.*, Vue postérieure (grandeur naturelle).

Les diamètres vertical et transversal de la surrénale ont sensiblement la même valeur jusqu'à la fin de la vie intra-utérine ; mais après la naissance, le diamètre transversal tend de plus en plus à l'emporter sur le diamètre vertical jusqu'à ce que l'on obtienne chez l'adulte les chiffres suivants :

Surrénale droite :	Diamètre	transversal	maximum	42-50	mill.
	—	vertical	—	35-44	—
Surrénale gauche :	—	transversal	—	42-50	—
	—	vertical	—	27-30	—

Cette prédominance prise par le diamètre transversal est surtout sensible pour la surrénale gauche et contribue à lui donner sa forme allongée caractéristique (fig. 20).

L'épaisseur des capsules surrénales augmente d'importance pendant la plus grande partie de la vie fœtale où elle atteint sa plus haute valeur : 10 à 11 mill. en moyenne ; mais les glandes subissent dans la suite un véritable aplatissement qui ramène chez l'adulte à 7 mill. environ leur diamètre antéro-postérieur. La base de la surrénale devient ainsi de moins en moins nette, et a tendance à se confondre avec la face postérieure de l'organe.

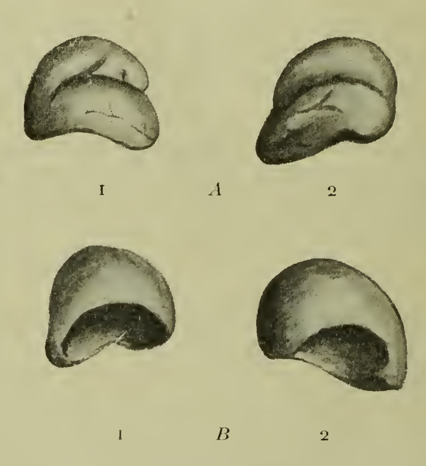


Fig. 18.
Glandes surrénales d'un fœtus humain de 17 cent.
1. Surrénale droite ; 2. Surrénale gauche. — *A.*, Vue antérieure ; *B.*, Vue postérieure (grandeur naturelle).

Au début de son évolution, la surrénale est entièrement lisse, mais de très bonne heure (4me à 5me mois), on voit sa surface se creuser de sillons qui croissent toujours en nombre et en profondeur et atteignent leur plus grand développement dans la première année de la vie (fig. 19). Ces différents sillons commencent alors à diminuer d'importance et deviennent pour la plupart assez peu visibles chez l'adulte.

Parmi ceux-ci, un mérite surtout d'attirer l'attention, c'est le sillon principal dont l'apparition est très précoce et qui constitue à la face antérieure de la surrénale de l'adulte ce qu'on est convenu d'appeler le hile de la glande.

Le sillon principal a été diversement interprété par les auteurs. Si nous consultons à ce sujet les traités classiques, nous trouvons que tous sont d'accord pour considérer le sillon principal comme le hile de la veine capsulaire. Plus récemment, Albarran et Cathelin, Ganfini, ont admis que ce sillon est déterminé par une plicature de l'organe. Il est



Fig. 19.

Glandes surrénales de nouveau-né.

A remarquer la présence de nombreux sillons parcourant la surface de l'organe. — 1. Surrénale droite ; 2. Surrénale gauche. — *A.*, Vue antérieure ; *B.*, Vue postérieure (grandeur naturelle).

en effet des cas où la veine capsulaire n'a aucun rapport avec le sillon principal. L'étude du développement a permis à Emerico Luna de confirmer entièrement l'hypothèse précédente, il a montré en particulier que le sillon principal apparaissait vers le quatrième mois de la vie intra-utérine et qu'il était effectivement la conséquence d'un plissement total de la surrénale consécutif à la pression exercée par le rein sur cet organe.

Rapports. — En raison de leur forme et de leur situation particulières, les rapports des surrénales doivent être envisagés séparément pour la glande droite et pour la glande gauche.

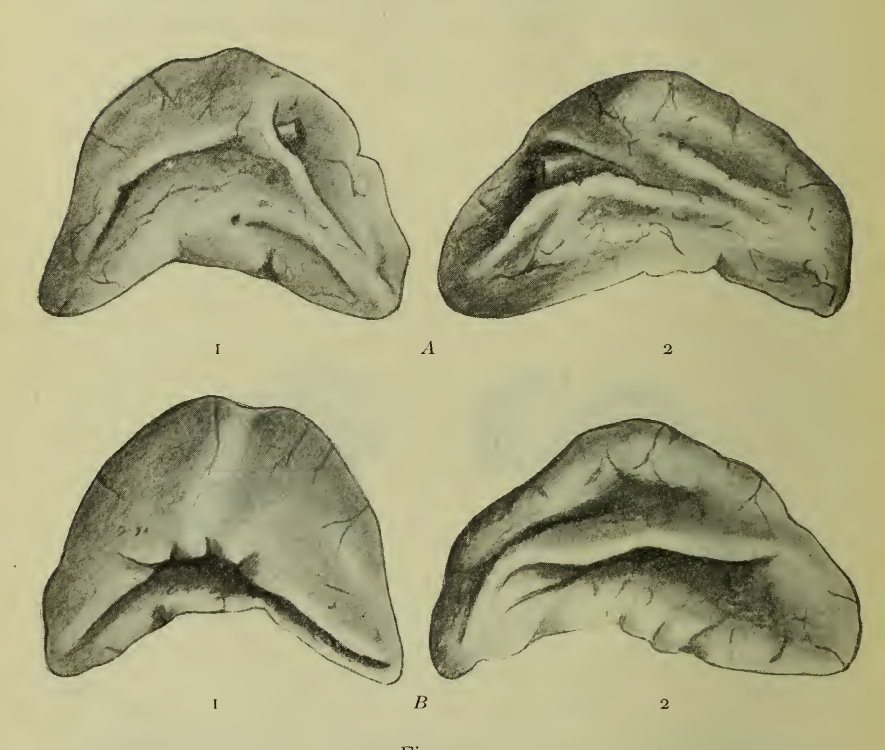


Fig. 20.

Glandes surrénales de l'Homme adulte.

1. Surrénale droite ; 2. Surrénale gauche. — *A.*, Vue antérieure ; *B.*, Vue postérieure (grandeur naturelle).

Rapports de la surrénale droite. — D'après sa situation para-rénale la plus fréquente, on peut décrire à la surrénale droite une face antéro-externe, une face postéro-interne, une face postéro-inférieure, un bord interne et un bord supérieur (fig. 20).

La face antéro-externe entre en rapport avec ou sans interposition de péritoine avec la face postérieure du foie. L'empreinte surrénale du foie n'est pas en effet sur la face inférieure de cet organe mais bien sur son bord postérieur si épais qu'il mérite le nom de face postérieure (Charpy). Dans quelques cas, le péritoine passe directement de l'extrémité supérieure du rein droit sur le foie, mais le plus souvent on trouve un petit cul-de-sac péritonéal entre la glande hépatique et la surrénale. Au voisinage de son bord interne la face antérieure répond encore à la veine cave inférieure, au premier coude du duodénum et au commencement de sa deuxième portion.

La face postérieure répond au pilier droit du diaphragme qui la sépare de la douzième vertèbre dorsale et au tronc du sympathique. Par l'intermédiaire du diaphragme, elle se trouve en rapport avec le sinus costo-diaphragmatique.

La face postéro-inférieure ou rénale est réduite chez l'adulte à une rainure courbe (Gérard) limitée par deux bords que côtoient les branches marginales de l'artère capsulaire inférieure.

Le bord interne sensiblement vertical est rétro-cave.

Le bord supérieur ou hépatique répond au foie.

Rapports de la surrénale gauche. — La surrénale gauche a la forme d'une languette aplatie à direction presque verticale, aussi lui décrirons-nous, avec Gérard, une face antéro-externe, une face postéro-interne, un bord interne et un bord postéro-externe (fig. 20).

La face antéro-externe est recouverte par le péritoine pariétal qui forme à ce niveau le fond de l'arrière-cavité des épiploons ; par l'intermédiaire de cette arrière-cavité, elle entre en rapport avec la face postérieure de la grosse tubérosité de l'estomac, parfois aussi avec le bord postérieur de la rate. Les connexions avec le pancréas sont surtout appréciables chez le fœtus et chez l'enfant où la queue du pancréas croise nettement la face antérieure de la surrénale.

La face postéro-interne répond au pilier gauche du diaphragme qui la sépare de la douzième vertèbre dorsale et de la moitié supérieure de la première lombaire, aux nerfs splanchniques, au ganglion semi-lunaire gauche et

au sympathique; le diaphragme la sépare également de ce côté du sinus costo-diaphragmatique.

Le bord interne convexe juxta-aortique est longé par la veine diaphragmatique inférieure gauche.

Le bord postéro-externe est généralement concave ; il répond à l'extrémité supérieure du rein. Quant à la base de la surrénale gauche elle est la plupart du temps mal individualisée et se confond plus ou moins avec la face postérieure.

Vaisseaux et nerfs. — *Artères.* — Les capsules surrénales sont très richement vascularisées. Il est classique de décrire trois artères capsulaires : une supérieure venue de la diaphragmatique inférieure, une moyenne fournie par l'aorte et enfin une inférieure, branche de l'artère rénale. On doit à Gérard une excellente description des artères de la surrénale.

L'artère principale est la capsulaire inférieure qui naît du bord supérieur de la rénale au voisinage même de l'aorte. Elle atteint la glande au niveau de son extrémité inféro-interne et se divise alors en deux branches marginales. La capsulaire inférieure est souvent renforcée par une ou plusieurs artères accessoires provenant de diverses sources : aorte abdominale, rénale supplémentaire, spermatique, capsulo-adipeuse.

La capsulaire moyenne ou artère du hile, souvent double, se divise contre le bord interne en rameaux antérieurs et postérieurs.

Les capsulaires supérieures sont multiples ; elles sont représentées par une branche principale qui en raison de son trajet peut être appelée marginale externe et par des rameaux accessoires destinés au bord interne.

Comme le fait remarquer Gérard, les surrénales sont entourées d'un cercle artériel complet renforcé par des ramuscules émanés de la rénale ou de la capsule du rein.

Veines. — Les vaisseaux veineux sont abondants et larges à l'intérieur de la surrénale et jouent d'après Laguesse le rôle capital comme collecteurs de la sécrétion interne. Ils aboutissent pour la plupart à cette grosse veine centrale dont on retrouve la surface de section sur les coupes verti-

cales de l'organe. La veine centrale ou veine capsulaire sort de la surrénale au niveau du hile ou à son voisinage et vient se jeter à gauche dans la veine rénale, à droite dans la veine cave inférieure. Accessoirement, il existe un certain nombre de veinules périphériques, satellites des artères et aboutissant les unes dans les veines rénales et les veines de la capsule adipeuse, les autres dans les diaphragmatiques et parfois même dans la veine cave inférieure.

Lymphatiques. — Les lymphatiques de la surrénale ont été étudiés par MASCAGNI, HUSCHKE, STILLING, SAPPEY, VIALLETON, plus récemment par MARCILLE et CUNEO, enfin par GRÉGOIRE. Nés d'un réseau superficiel et d'un réseau profond surtout développé dans la médullaire, les lymphatiques se résument en un certain nombre de troncs collecteurs dont la disposition variable à droite et à gauche est ainsi décrite par GRÉGOIRE :

Du côté droit, quatre ou cinq troncs émanés du sillon de la veine centrale aboutissent à un groupe antérieur de ganglions situés au-dessus du pédicule rénal ; deux ou trois autres, issus du bord interne de l'organe, se rendent à un ganglion postérieur également sus-pédiculaire.

A gauche, quatre à six troncs émanés du sillon veineux vont aboutir à un ganglion antérieur sous-pédiculaire ; de plus, quatre ou cinq troncs venus du bord interne de la glande se divisent en deux groupes, les uns allant à un ganglion abdominal pré-aortique, les autres à un ganglion thoracique médiastinal.

Les ganglions voisins de la surrénale par leur pigmentation semblent indiquer qu'une partie au moins des produits d'élaboration de la glande suit la voie lymphathique.

Nerfs. — Les nerfs de la surrénale sont fort nombreux. KÖLLIKER a pu compter trente-cinq rameaux nerveux se rendant à cet organe. Ils proviennent du ganglion semilunaire et du plexus rénal. Pour BERGMANN et SAPPEY enfin, un certain nombre de filets nerveux viendraient du pneumogastrique et du phrénique. Ces différents nerfs constituent à l'intérieur de la glande de riches plexus particulièrement développés au niveau de la substance médul-

laire et dont nous ferons l'étude en décrivant la structure histologique de la surrénale.

Comme la physiologie nous l'indiquera, le nerf sécréteur des glandes surrénales est le nerf grand splanchnique; son irritation augmente en effet nettement et sa section diminue la quantité d'adrénaline produite. Pour Tcheboksaroff en particulier, le pneumogastrique ne contient pas de filets sécrétoires pour les capsules.

CHAPITRE IV

Structure de la glande surrénale.

Sommaire : Constitution anatomique de la surrénale. Rapports de la substance corticale et de la substance médullaire.

Structure microscopique. Capsule d'enveloppe et stroma conjonctif. Histologie de la substance corticale: zone glomérulaire, zone fasciculée et zone réticulée. Cytologie des éléments corticaux. La graisse et le pigment de la surrénale. Histophysiologie de la substance corticale. — Histologie de la substance médullaire. La cellule chromaffine. Nature histo-chimique de la sécrétion des cellules médullaires. Histophysiologie de la substance médullalre. — Rapports des substances corticale et médullaire. Vascularisation et innervation.

Variations structurales de la surrénale au cours de divers états physiologiques : fatigue, inanition, gestation, hibernation.

La glande surrénale de l'Homme aux différents âges de la vie : la surrénale du fœtus, de l'enfant et du vieillard.

CONSTITUTION ANATOMIQUE.

Rapports des substances corticale et médullaire. — La glande surrénale de l'homme, comme celle des autres mammifères, est composée de deux portions ou substances : l'une périphérique prend le nom de subtance corticale, l'autre, centrale, est la substance médullaire. Ces deux parties constitutives de l'organe présentent du reste des caractères physiques et des réactions chimiques qui leur sont propres et permettent de les différencier facilement l'une de l'autre.

Si l'on fait une coupe verticale de la surrénale humaine, on voit à la périphérie, immédiatement sous l'enveloppe conjonctive qui limite la glande, une première couche de couleur jaune pâle ou café au lait clair, en dedans de celle-ci, et se fondant graduellement avec elle, une deuxième couche plus mince que la précédente et de coloration brun foncé ou noirâtre. L'ensemble de ces deux couches constitue la substance corticale de l'organe dont l'épaisseur varie de

4

1 à 2 mill. Sur les pièces fixées dans un liquide osmié, la substance corticale prend une couleur franchement noire.

La substance médullaire, entièrement enveloppée par la précédente, possède une couleur blanche éclatante et l'on aperçoit à sa partie centrale l'orifice béant d'une grosse

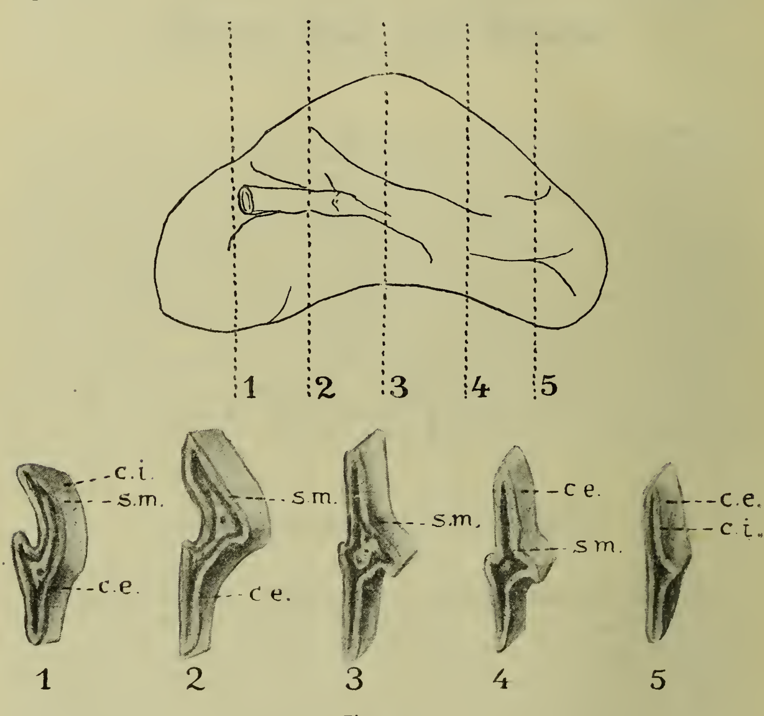


Fig. 21.
Série de coupes verticales pratiquées dans les différentes régions de la glande surrénale gauche.

C. E., Zone externe de la substance corticale; *C. I.*, Zone interne de la substance corticale; *S. M.*, Substance médullaire; *V. C.*, Veine centrale.

veine ; son épaisseur, variable suivant les points considérés, est de 2 à 3 mill. Les réactifs osmiés n'ont aucune action appréciable sur elle; par contre, elle s'imprègne d'une façon élective par les sels de chrome (réaction chromaffine) ; elle prend une teinte rose carminée au contact d'une solution aqueuse d'iode, et le perchlorure de fer lui donne une coloration verte (réaction de Vulpian).

Il convient cependant de noter que la substance médullaire ne se rencontre pas dans toute l'étendue de l'organe; elle se localise à l'une de ses extrémités, plus exactement à son extrémité ou pôle interne. Pour se faire une idée exacte des rapports de la substance corticale et de la moelle, il est nécessaire de pratiquer une série de coupes verticales passant par les différentes régions de la glande (fig. 21). On peut ainsi se rendre compte que la médullaire n'occupe environ que les trois cinquièmes internes de la surrénale; les deux autres cinquièmes et la région de la base en sont,

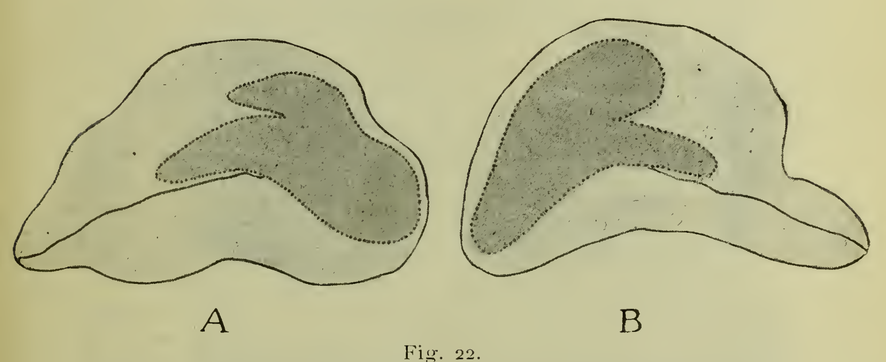


Fig. 22.
Figure schématique destinée à montrer les rapports de la substance médullaire à l'intérieur des glandes surrénales.
A., Surrénale gauche; *B.*, Surrénale droite.

en règle générale, totalement dépourvus. Ces dernières régions sont donc constituées par l'accolement de deux lames de substance corticale dont les couches internes de couleur sombre arrivent ainsi directement en contact (fig. 22).

La capsule surrénale est un organe de structure fragile et de fixation difficile. Il arrive fréquemment que les glandes recueillies quelque temps après la mort présentent à leur partie centrale une cavité que remplit une bouillie brunâtre. Cette altération que l'on désigne sous le nom de transformation cavitaire de la surrénale ne doit pas être considérée comme résultant d'un processus pathologique. Il s'agit là manifestement d'un phénomène cadavérique dont l'apparition est d'autant plus précoce que la température extérieure est plus élevée; Oppenheim et Loeper pensent cepen-

dant qu'il est plus marqué chez les sujets morts de maladie infectieuse. La transformation cavitaire ne serait pas, comme on l'a pensé pendant longtemps, le résultat d'une fonte de la substance médullaire, due à une fragilité plus grande de cette portion de la glande. Bernard et Bigart ont montré que la médullaire se retrouve à peu près intacte dans les cas en question et pour eux la transformation cavitaire est la conséquence d'une sorte de clivage qui sépare la face profonde de la corticale de la face superficielle de la médullaire là où celle-ci existe et qui décolle les deux faces profondes de la substance corticale dans les parties où cette dernière s'adosse à elle-même. Il s'agirait là d'un processus vraisemblablement de nature autolytique. Nous avons pu vérifier par nous-mêmes l'exactitude de cette manière de voir et nous avons constaté que fréquemment la transformation cavitaire commence à se manifester en des points totalement dépourvus à l'état normal de substance médullaire.

STRUCTURE MICROSCOPIQUE

Nous devons envisager successivement : la capsule d'enveloppe de la surrénale et son stroma conjonctif, puis le tissu propre de la glande se subdivisant comme nous venons de le voir en substance corticale et substance médullaire (fig. 23).

Capsule d'enveloppe et stroma conjonctif. — La capsule d'enveloppe habituellement assez mince, adhère intimement au tissu propre. Elle se compose de faisceaux conjonctifs disposés pour la plupart tangentiellement à la surface de l'organe, auxquels viennent s'ajouter quelques fibres élastiques et un certain nombre de fibres musculaires lisses (Mœrs, Fusari).

Par sa surface extérieure, l'enveloppe connective fournit des prolongements qui viennent se fixer à la loge fibreuse réno-surrénale ; par sa surface intérieure, elle envoie de même dans l'épaisseur de la glande une multitude de cloisons lamelleuses. Vialleton distingue à ce sujet deux sortes de travées conjonctives émanées de la capsule : 1° Des travées de premier ordre assez épaisses et bien développées

qui pénètrent jusque vers le centre de l'organe en le lobulisant plus ou moins et vont se confondre là avec le tissu connectif qui entoure la veine centrale; 2° Des travées de deuxième ordre plus fines, descendant radialement aussi vers le centre de la glande qu'elles n'atteignent pas ou sur lequel elles arrivent en état de ténuité extrême. Ce sont ces travées de deuxième ordre richement anastomosées entre

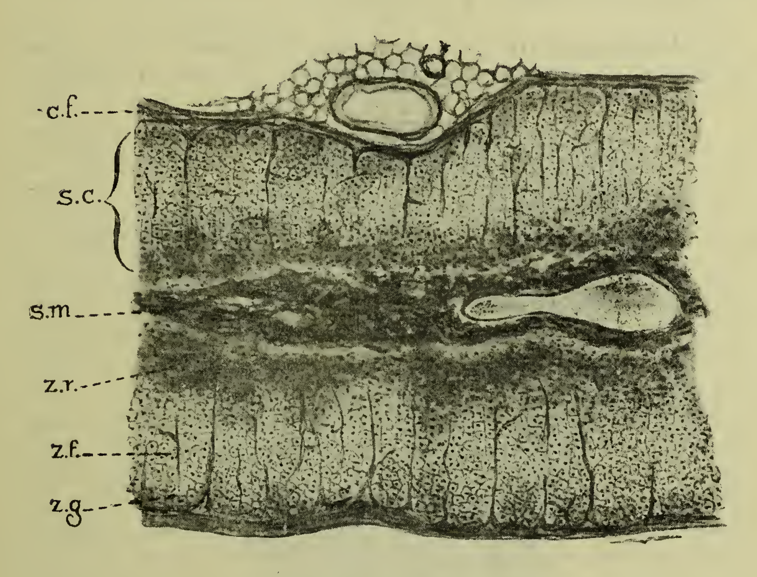


Fig. 23.
Coupe d'ensemble de la capsule surrénale de l'Homme (supplicié).
C. F., Capsule fibreuse ; *S. C.*, Substance corticale ; *Z. G.*, Zone glomérulaire ; *Z. F.*, Zone fasciculée ; *Z. R.*, Zone réticulée ; *S. M.*, Substance médullaire ; *V. C.*, Veine centrale.

elles qui semblent constituer avec les vaisseaux la charpente propre de la surrénale et régler la disposition générale des cellules glandulaires.

Comolli, en reprenant l'étude de la charpente conjonctive de la glande surrénale des Mammifères, a pu, récemment, mettre en évidence à l'aide de la méthode de Bielschowsky l'existence d'un réseau excessivement délicat et très compliqué de fibres collagènes qui, émanées de la paroi des capillaires sanguins, s'insinuent jusque dans les espaces intercellulaires et entourent finalement de leurs ramifications

les éléments surrénaux eux-mêmes. Cette structure n'est du reste pas particulière à la surrénale. Les réseaux que forment les gitterfasern du foie ont en effet avec ceux de la surrénale la plus grande analogie (Kupfer, Maresch); d'autre part, des dispositions comparables ont été retrouvées depuis dans les glandes salivaires par Flint, dans le corps jaune de l'ovaire par Césa Bianchi et Hörmann.

I. **Histologie de la substance corticale.** — C'est en raison de la disposition particulière du tissu conjonctif

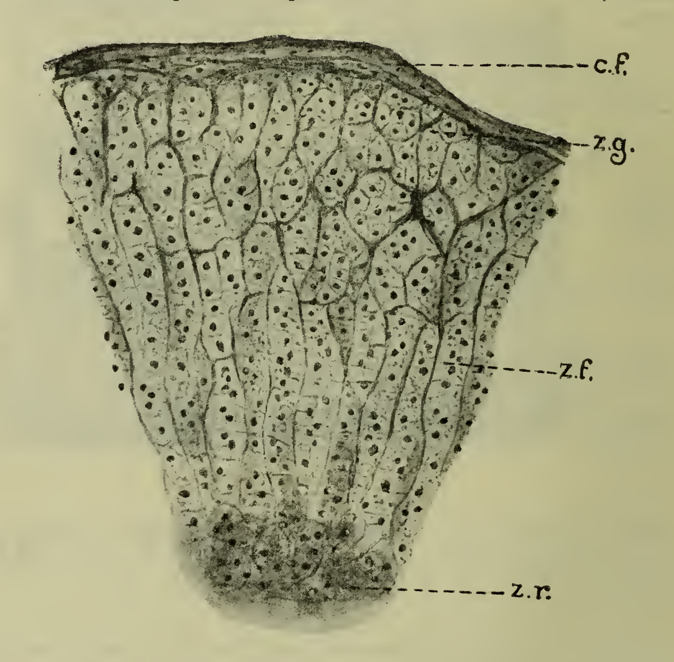


Fig. 24.
Substance corticale de l'Homme (supplicié).
C. F., Capsule fibreuse; *Z. G.*, Zone glomérulaire;
Z. F., Zone fasciculée; *Z. R.*, Zone réticulée.

interstitiel que la plupart des histologistes, à la suite d'Arnold, ont l'habitude de diviser la substance corticale en trois zones : les zones glomérulaire, fasciculée et réticulée (fig. 24).

Zone glomérulaire. — La zone glomérulaire occupe la portion la plus superficielle de la substance corticale. Elle est constituée par des cordons cellulaires pliés et repliés sur eux-mêmes de façon à rappeler les glomérules des glandes sudoripares. Chez certains animaux, on voit ces cordons se recourber et former des arcades dont les extrémités se continuent avec les travées cellulaires de la couche suivante (zone des arcs de Renaut). La zone glomérulaire, d'épaisseur variable, de coloration tantôt plus intense, tantôt moins accentuée que le reste de l'écorce, présente une disposition relativement spécifique pour une espèce animale donnée.

Chez l'homme, on trouve immédiatement sous la capsule conjonctive une première couche composée d'amas cellulaires irréguliers rappelant les formations glomérulaires ; au-dessous de celle-ci, viennent se placer des cordons repliés sur eux-mêmes à disposition générale arciforme ; il s'agit là d'un type intermédiaire entre la structure glomérulaire pure (hérisson, marmotte) et la disposition en arc nettement caractérisée (chien, cheval). Il est difficile de donner une explication satisfaisante de l'aspect particulier pris par les cordons cellulaires de la zone externe de la substance corticale. Certains auteurs ont voulu voir dans la glomérulaire une couche génératrice (stratum germinativum de Canalis) et Mulon a montré la fréquence des divisions directe et indirecte dans cette zone chez le cobaye. Au cours de la vie embryonnaire et fœtale, l'ébauche corticale s'accroît en effet surtout aux dépens des éléments corticaux les moins différenciés, c'est-à-dire de ceux qui sont restés au contact de l'enveloppe fibreuse (Soulié) ; mais chez l'adulte il est beaucoup plus délicat de mettre en évidence cette propriété et comme le font remarquer Bernard et Bigart, Delamare, Bonnamour, les figures de division cellulaire sont loin de se rencontrer uniquement au niveau de la glomérulaire.

Les cellules de cette couche sont sphériques ou ovoïdes. Leur protoplasma et leur noyau offrent des variations de structure fréquentes. Elles sont assez fortement colorables. Leur noyau est parfois homogène et très foncé ou au contraire présente une fine charpente chromatique. Le protoplasma généralement dense ne renferme que de fines gouttelettes graisseuses.

Zone fasciculée. — La zone fasciculée, elle aussi, est formée par des cordons cellulaires qui se continuent d'une part avec ceux de la zone glomérulaire, d'autre part avec ceux de la zone réticulée. Toutefois, ces cordons au lieu d'être flexueux sont rectilignes et affectent une disposition radiaire, c'est dire qu'ils se dirigent de la zone glomérulaire vers le centre de l'organe.

Les cordons corticaux se composent de deux ou trois rangées de cellules polyédriques et sont séparés les uns

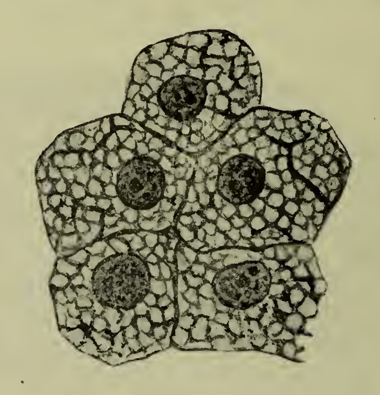


Fig. 25.
Cellules de la zone fasciculée (surrénale de supplicié).
Etat spongiocytaire très marqué. Fixation au liquide de Bouin ; coloration hématoxyline ferrique.

des autres par les capillaires sanguins qui convergent vers la moelle. La caractéristique des cellules de la zone fasciculée est la structure alvéolaire de leur protoplasma. Ces cellules sont en effet formées de fines trabécules protoplasmiques limitant un grand nombre d'alvéoles ; il semble, pour employer la comparaison de Guieysse, qu'un liquide imbibe ce protoplasma comme l'eau imbibe une éponge, d'où le nom de « spongiocytes » que cet auteur leur a donné (fig. 25).

L'aspect spongiocytaire ne s'observe pas également dans toutes les cellules de la fasciculée et Guieysse, se basant sur ce fait que chez le cobaye les spongiocytes sont particulièrement abondants dans la portion la plus externe de cette zone, propose de la diviser en deux parties : la spongieuse

et la fasciculée proprement dite. Cette division ne paraît pas devoir être maintenue. Comme le fait justement remarquer Bonnamour, la limite entre ces deux zones est absolument indécise et dans certaines glandes le caractère spongiocytaire peut s'observer également dans tous les éléments de la zone fasciculée. Conformément à l'opinion de Da Costa, il semble donc bien que la structure alvéolaire soit la caractéristique de toutes les cellules de la zone moyenne.

Les cellules de la couche fasciculée sont cubiques ou polygonales ; généralement assez volumineuses, elles atteignent en moyenne de 15 à 20 μ. Elles possèdent un et parfois deux

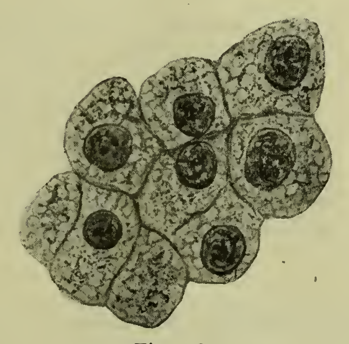


Fig. 26.
Cellules de la zone réticulée (surrénale de supplicié).
Fixation au liquide de Bouin ; coloration hématoxyline ferrique.

noyaux ; ces noyaux sont tantôt clairs, tantôt homogènes, ces différences de chromaticité paraissant liées aux phénomènes de la sécrétion cellulaire. Les méthodes de fixation et de coloration usuelles ne donnent que des renseignements très incomplets sur la structure intime des éléments de la fasciculée et ne permettent guère d'apprécier que la charpente de la cellule. En utilisant des techniques spéciales, nous verrons qu'en réalité les alvéoles des spongiocytes sont remplies de gouttelettes de nature graisseuse dont le nombre et la taille varient d'ailleurs, non seulement avec les espèces animales, mais avec les individus et suivant diverses circonstances physiologiques particulières (grossesse, fatigue, âge).

Les spongiocytes peuvent présenter les phénomènes de la division indirecte. Mulon a trouvé des mitoses surtout

dans les quatrième, cinquième et sixième rangées cellulaires de la fasciculée. Bardier et Bonne ont pu déceler quelques figures cinétiques jusque dans les assises les plus profondes de cette couche.

Zone réticulée. — La zone réticulée a encore comme éléments constitutifs des cordons cellulaires qui ne font du reste que continuer ceux de la fasciculée. Mais ici, ils se dirigent dans tous les sens, s'anastomosent entre eux et forment un vaste réseau dont les mailles sont occupées par des capillaires sanguins. Les cellules des cordons réticulaires présentent à peu près les mêmes caractères que celles des cordons de la zone fasciculée ; elles en diffèrent cependant en ce que leur protoplasma est beaucoup plus homogène (fig. 26). En effet, la graisse est moins abondante dans les cellules de la réticulée, elles renferment par contre, en plus ou moins grande quantité, des amas pigmentaires. Les éléments pigmentaires sont tantôt très fins, à peine visibles, tantôt plus volumineux atteignant jusqu'à 3 μ, ils ont, suivant les cas, une forme sphérique ou irrégulière.

Cytologie des éléments corticaux. — Sous ce titre, nous envisagerons un certain nombre de particularités des cellules corticales dont la plupart, comme nous le verrons, se trouvent être en rapport avec les diverses manifestations de l'activité sécrétoire de ces éléments glandulaires.

Cellules claires et cellules sombres. — Ciaccio a décrit dans la substance corticale deux espèces de cellules, les unes à fin réticulum et faiblement colorées par les couleurs d'aniline, les autres à réticulum cytoplasmique épaissi, très colorables par l'hématoxyline ferrique. Ces cellules sidérophiles de Ciaccio sont assez nombreuses chez le cobaye ; chez le lapin elles seraient finement granuleuses et présenteraient chez l'homme de grosses granulations. Bernard et Bigart signalent également chez le cobaye l'existence de cellules claires et de cellules sombres dont la juxtaposition donne à certaines régions de la corticale un aspect dichroïque très saisissant. Ces auteurs décrivent de plus des éléments analogues dans les zones fasciculée et réticulée de

la surrénale humaine. Il faut ajouter, qu'entre les cellules claires typiques et les cellules franchement sidérophiles, il existe toute une série de formes intermédiaires qui permettent de passer de l'une à l'autre et établissent une liaison manifeste entre ces deux espèces d'éléments. Il est donc permis de penser avec Bonnamour et Célestino da Costa que ces diverses cellules répondent à des stades de fonctionnement différents et l'on peut imaginer que les cellules sidérophiles représentent des éléments où le produit d'élaboration est plus abondant ou plus condensé que dans les autres.

Corps sidérophiles et formations ergastoplasmiques. — Guieysse a signalé, pour la première fois, des différenciations cytoplasmiques particulières. Au moyen de la laque ferrique d'hématoxyline, il a mis en évidence des formations très polymorphes qu'il désigne sous le nom de corps sidérophiles et qu'il regarde comme des formations ergastoplasmiques. Ces corps ont été retrouvés par Ciaccio et se présentent sous la forme de lignes irrégulières, de masses juxtanucléaires, de disques à centre clair. Pour Ciaccio, de l'étude des corps sidérophiles, on peut déduire dans les cellules cortico-surrénales l'existence d'un véritable cycle sécrétoire que l'auteur compare aux phénomènes précédemment mis en évidence dans un certain nombre d'organes glandulaires et en particulier dans les glandes séreuses. Bardier et Bonne, Delamare ont mis en doute la nature ergastoplasmique des corps sidérophiles de Ciaccio; Bonnamour, à ce sujet, a attiré l'attention sur l'importance des fixateurs dans l'étude des corps sidérophiles, certains réactifs les font apparaître tandis que d'autres, comme le liquide de Bouin par exemple, ne permettent plus de déceler de formations comparables. Toutefois, Bonnamour ne nie pas complètement l'existence des productions ergastoplasmiques dans certaines cellules corticales, mais celles-ci se manifestent seulement sous forme de fins filaments irréguliers souvent situés au voisinage du noyau. De plus, il est impossible de voir une relation évidente entre la présence des formations ergastoplasmiques et l'élaboration des produits de sécrétion.

Mitochondries. — Mulon a réussi à montrer l'existence de mitochondries dans les cellules corticales de la surrénale.

On peut les mettre en évidence dans les éléments des zones glomérulaire, fasciculée et même, quoique plus difficilement, dans ceux de la zone réticulée (Célestino da Costa). Les formations mitochondriales se présentent en général sous l'aspect de bâtonnets et peuvent à la suite d'une sorte de processus hypertrophique se réunir les unes aux autres et arriver à couvrir une portion plus ou moins importante de l'aire cellulaire. Mulon fait remarquer à ce sujet que les cellules les plus riches en substance colorable par la méthode de Regaud correspondent aux éléments à corps sidérophiles ergastoplasmiques de Guieysse : mais il n'y aurait, d'après cet auteur, aucun rapport entre l'apparition de la substance sidérophile et l'adipogénèse.

Sphère attractive. — La sphère attractive a été décrite dans les cellules corticales par Colson qui la considère comme partie constituante habituelle de ces éléments. Il faut des préparations très bien réussies pour la voir convenablement et ceci explique qu'elle n'ait guère été observée. Elle existe vers le centre du protoplasma dans le voisinage immédiat du noyau,

Canalicules intracytoplasmiques. — Stilling signale dans les cellules de la surrénale de grenouille des vacuoles et des canalicules intracellulaires ; leur existence est confirmée par Landau, notamment chez le rat et, d'après ce dernier, ils communiquent directement avec des voies lymphatiques extracellulaires. Ciaccio, en utilisant la méthode de Golgi, découvre un réseau endo-cellulaire. Colson observe des formations comparables chez la chauve-souris et pense qu'elles ne sauraient correspondre aux véritables capillaires secréteurs intracellulaires décrits dans les glandes sudoripares, les glandes à pepsine, etc... Elles représentent, pour cet auteur, les canalicules de Holmgren caractérisés par leur trajet onduleux, irrégulier, traversant toutes les régions du protoplasma. On ne saurait affirmer que ces canalicules intracellulaires, pas plus que le trophospongium de Holmgren, puissent intervenir directement dans les phénomènes de l'excrétion glandulaire.

Produits d'élaboration de la substance corticale. — La substance sidérophile constatée à l'intérieur de certaines cellules de l'écorce et dont nous avons fait

précédemment l'étude a été considérée par quelques auteurs comme un véritable produit définitif de sécrétion de la surrénale. De même, Ciaccio a décrit comme sécrétion commune à toute la région de l'écorce « une substance

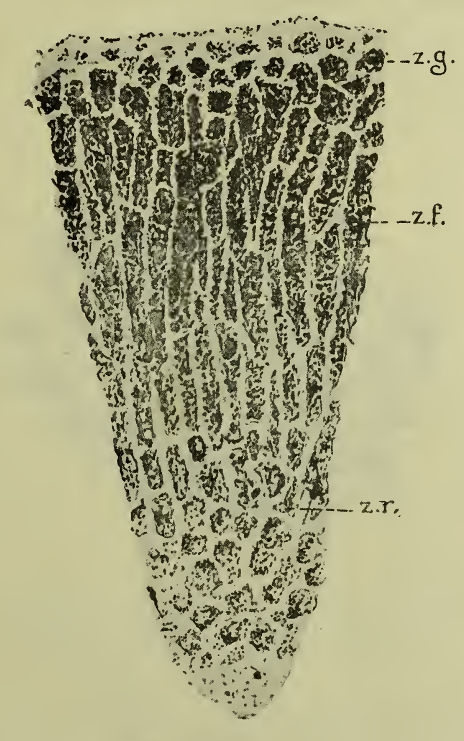


Fig. 27.
Répartition de la graisse dans les cellules de la substance corticale.
Fixation au liquide de Flemming. Examen sans coloration.
Z. G., Zone glomérulaire : *Z. F.*, Zone fasciculée ; *Z. R.*, Zone réticulée.

oxyphile » qui se présente sous forme de grains réfringents, insolubles dans l'alcool, l'éther et le chloroforme, réduisant sensiblement l'acide osmique et colorables par les couleurs basiques d'aniline.

Il est difficile de se faire, à l'heure actuelle, une opinion exacte sur la nature de ces corps et nous nous bornerons à

dire que l'activité des cellules corticales de la capsule surrénale aboutit essentiellement à la production de deux sortes de substances, les graisses et les pigments.

La graisse surrénale. — La graisse est une sécrétion commune à toute la substance corticale (fig. 27) ; elle est cependant diversement répandue suivant les espèces animales et suivant les différentes zones de l'écorce. Elle est susceptible enfin de présenter des variations individuelles



Fig. 28.
Enclaves graisseuses des cellules corticales.
Cellules de la couche fasciculée de l'Homme. Fixation au liquide de Flemming. Examen sans coloration.

assez considérables en rapport avec divers états physiologiques ou pathologiques. Les enclaves graisseuses des cellules corticales sont peu abondantes chez les ongulés. L'accumulation de la graisse dans certaines régions de l'écorce permet dans d'autres espèces de décrire de véritables zones graisseuses ou spongieuses pour employer l'expression de Guieysse. Chez le chien, la couche glomérulaire constitue la zone spongieuse de l'écorce ; chez le cobaye, cette couche répond à la portion externe de la fasciculée ; chez les chéiroptères, toute la zone réticulée est abondamment fournie en substance graisseuse.

La graisse surrénale est mise en évidence par l'acide osmique qui décèle dans les cellules corticales la présence

de granulations de grosseur et de nombre variable, colorées franchement en noir ou simplement teintées en gris-brun (fig. 28). Ces granulations, comme les autres granulations de nature graisseuse, sont colorables également par le Sudan III et le rouge écarlate. La graisse surrénale se distingue cependant de la graisse ordinaire par sa facilité toute spéciale à se dissoudre dans le xylol, l'éther, le chloroforme. Bernard et Bigard ont même été amenés à ce sujet à décrire, dans la substance corticale du cobaye deux variétés de graisse, l'une présentant les caractères histo-chimiques des graisses ordinaires, l'autre remarquable par sa solubilité dans le xylol après fixation à l'acide osmique, qu'ils désignent sous le nom de graisse labile. Il convient cependant de faire remarquer que la solubilité des granulations adipeuses semble croître avec leur volume, les plus fines résistent mieux aux dissolvants énumérés plus haut et, comme le signale Colson, il ne faut peut-être voir dans la solubilité plus ou moins grande des enclaves graisseuses des cellules surrénales que la conséquence d'une fixation plus ou moins parfaite par les solutions osmiées.

Comme la myéline, la graisse surrénale est colorée en bleu par la méthode de Weigert ; mais, pour Bonnamour, on ne saurait homologuer la graisse colorable par l'acide osmique et la graisse mise en évidence par l'hématoxyline cuprique, il s'agirait suivant lui de deux produits spéciaux et nullement superposables, représentant différents stades de l'élaboration d'une seule et même substance.

En ce qui concerne la nature chimique de la graisse surrénale, la coloration de celle-ci par la méthode de Weigert semble indiquer déjà qu'elle possède quelques caractères propres aux graisses phosphorées. La présence d'une lécithine a même été démontrée chimiquement par Alexander, Bernard, Bigart et Labbé. Mulon. par l'étude polarimétrique de coupes fraîches de substance corticale, en retrouvant chez le cobaye des corps biréfringents et offrant le phénomène de la croix de polarisation, pense également que la graisse surrénale est comparable aux lécithines. Toutefois, les études chimiques précises de Aschof, Rosenheim et Tebb, Biedl, ont seulement réussi à mettre en évidence la complexité extraordinaire de la graisse des surrénales et le grand nombre de lipoïdes qui rentrent dans sa constitu-

tion. Les conclusions de Biedl, en montrant enfin que ces lipoïdes sont très solubles les uns dans les autres et par cela même très difficilement isolables, sont particulièrement décourageantes. A l'heure actuelle, il ne paraît donc guère possible de tirer de conclusions précises sur la nature chimique exacte des substances grasses de la capsule surrénale.

Pigment des cellules corticales. — Pour la plupart des auteurs, le pigment ne ferait qu'assez tardivement son apparition dans la surrénale de l'Homme et Soulié a constaté son absence chez le nouveau-né ; Pilliet et

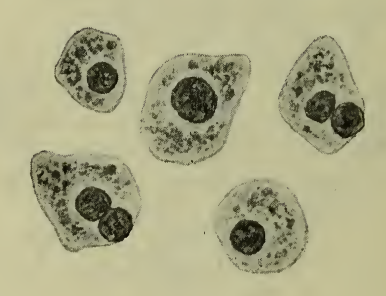


Fig. 29.
Cellules pigmentées de la zone réticulée de l'Homme.

Delamare le donnent même comme un signe de sénescence de la glande et expliquent de la sorte son abondance dans l'organe du vieillard. Nous rappellerons cependant à ce sujet que pour Husnot, le pigment se retrouverait d'une manière constante, en dehors de tout état pathologique, dans la surrénale du fœtus et du jeune enfant ; ce pigment spécial qui se présente du reste avec des caractères chimiques particuliers peut se rencontrer dans les différentes zones de la substance corticale et semble lié à des phénomènes hémolytiques d'ordre physiologique.

Chez l'homme adulte, le pigment est presque exclusivement localisé au niveau des cellules de la zone réticulée et même plus exactement dans les éléments de cette zone situés à la limite de la moelle. Contrairement aux affirmations de Pilliet et de Swale Vincent, on n'observe jamais

de pigment dans les cellules de la substance médullaire et ces auteurs ont vraisemblablement pris pour des éléments médullaires des cellules corticales isolées au milieu de la moelle.

Les amas pigmentaires des cellules de la réticulée sont composés d'éléments plus ou moins volumineux, pouvant atteindre jusqu'à 2 ou 3 μ. Les uns sont assez régulièrement sphériques, les autres de forme irrégulière (fig. 29). Le pigment de la surrénale de coloration jaunâtre ou brunâtre est insoluble dans l'alcool, le chloroforme et le xylol : il résiste à l'action des acides et des alcalis. Pour Mulon, enfin, les granulations pigmentaires seraient composées au moins de trois substances différentes : d'un corps gras, de pigment ferrique et d'un lipochrome.

Les variations observées dans la quantité de pigment renfermée par les cellules de la substance corticale au cours d'états physiologiques et pathologiques divers permettent, en se plaçant uniquement au point de vue histologique, de considérer dans la surrénale une véritable fonction pigmentaire qui se manifeste en général d'une manière particulièrement intense dans les cas où l'activité de la glande se trouve exagérée et qui ne paraît pas devoir être considérée comme une fonction accessoire de la fonction adipogénique de la surrénale.

Histophysiologie de la substance corticale. — *Rapports fonctionnels des différentes zones de la corticale.* — Pour un grand nombre d'histologistes, la division de la substance corticale en un certain nombre de zones n'a pas une simple valeur topographique et les éléments contenus dans chacune d'entre elles répondraient à une étape différente de l'évolution des cellules glandulaires.

Si l'on considère avec Canalis, Soulié, Nicolas et Bonnamour, Labsin, que la zone glomérulaire représente une « assise germinative » et se trouve constituée par des cellules jeunes, on est conduit à penser que ces dernières atteignent seulement leur état adulte dans les couches suivantes ; la zone fasciculée et particulièrement sa portion externe constituerait une assise véritablement fonctionnelle. Quant à la zone réticulée, elle renfermerait les éléments les plus âgés et en voie de dégénérescence ; la

surcharge pigmentaire des cellules ne ferait que traduire dans ce cas leur état de décrépitude.

Ainsi que le fait remarquer à juste titre Prenant, cette évolution des cellules corticales serait comparable à celle des cellules épidermiques avec cette différence que l'assise germinative est ici superficielle.

Mais, pour Bernard et Bigart, les faits doivent être interprétés d'une tout autre façon : ces auteurs considèrent en effet la substance corticale comme étant le siège d'une double sécrétion : l'une aboutit à la formation de la « graisse labile », l'autre à celle du pigment. Suivant cette conception, la zone indifférente et germinative doit être placée dans les régions moyennes de la corticale et la formation pigmentaire est considérée comme un processus actif au même titre que l'élaboration des substances graisseuses.

Quoi qu'il en soit, un fait semble bien acquis, c'est que les éléments cellulaires des zones glomérulaire, fasciculée et réticulée, paraissent douées d'une activité spéciale aboutissant à l'élaboration de produits particuliers et à ce titre on peut dire que la division en zones de la substance corticale a une véritable valeur fonctionnelle.

Phénomènes d'excrétion. — Il ne paraît point prouvé que les diverses substances élaborées par les cellules de la corticale soient éliminées sous la forme de produits figurés à l'intérieur des vaisseaux sanguins et, à ce sujet, il convient d'admettre que la substance corticale fonctionne comme une glande mérocrine ordinaire. C'est en effet à cette conclusion que se rangent Bonnamour et Colson, à la suite d'études très approfondies sur les phénomènes sécrétoires de la glande surrénale.

Avant d'être évacuées, les granulations graisseuses subissent une transformation chimique et c'est un liquide clair qui diffuse dans les espaces intercellulaires et va se déverser à l'intérieur des vaisseaux sanguins, peut-être aussi partiellement à l'intérieur des vaisseaux lymphatiques.

II. **Histologie de la substance médullaire.** — La substance médullaire est constituée de cordons cellulaires, beaucoup plus gros que ceux de l'écorce, se dirigeant et

s'anastomosant en tous sens (fig. 30). Ils forment de la sorte un réseau complexe, dans les mailles duquel se trouvent des capillaires volumineux.

Les cellules médullaires sont de forme polyédrique ou au contraire allongées ou cubiques. Ces éléments sont de plus excessivement fragiles, aussi faut-il tenir compte dans l'appréciation de leurs caractères histologiques des réactifs fixateurs employés. Par rapport aux capillaires et aux veines, on voit les cellules de la moelle se disposer de

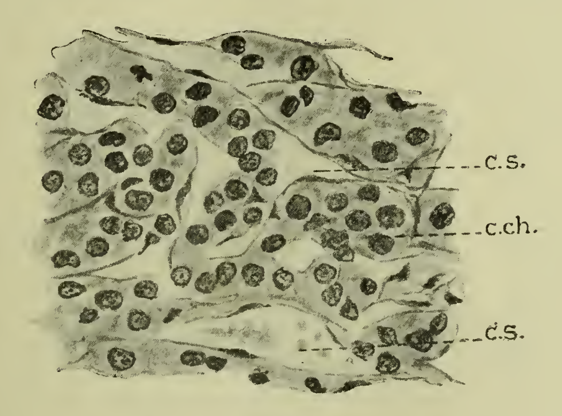


Fig. 30.
Portion de la substance médullaire de l'Homme.
C. Ch., Cordons de cellules chromaffines ; *C. S.,* Capillaires sanguins.

manière à leur constituer un revêtement épithélial cylindrique et comme elles sont hautes et étroites, elles affectent de la sorte une disposition glanduliforme assez caractéristique. Dans ces cellules périvasculaires, le noyau est situé dans la portion la plus éloignée de la lumière du vaisseau. Les autres éléments cellulaires de la moelle ont plutôt un aspect polyédrique et sont juxtaposés les uns contre les autres.

Les limites entre la médullaire et l'écorce sont en général assez nettes. Cependant, il n'est pas rare de voir les cordons de la zone réticulée pénétrer à l'intérieur de la moelle. Ces cordons ou amas cellulaires corticaux intramédullaires, de même que les enclaves médullaires à l'intérieur de l'écorce, se reconnaissent facilement par leur coloration et leurs caractères micro-chimiques.

Cytologie de la cellule médullaire. — *Structure du cytoplasme.* — Les cellules médullaires sont caractérisées par la coloration brune que leur communiquent les solutions chromiques, c'est-à-dire par leur réaction chromaffine connue depuis Henle et sur laquelle S. Mayer, Stilling et Kohn ont particulièrement insisté. Ces cellules, pour cette raison, rentrent aujourd'hui dans la grande catégorie des éléments chromaffines créée par Kohn.

La coloration brune déterminée par l'action des sels de chrome se localise d'une manière spéciale sur de petites granulations dont le corps cellulaire est bourré. Toutefois, comme Stoerk et von Haberer le soutiennent, la réaction chromaffine apparaît non seulement dans les granulations intracellulaires, mais aussi, quoique à un degré moindre, dans le cytoplasme intergranulaire (Celestino da Costa).

La substance chromaffine, indépendamment de la réaction qui lui est propre, peut encore être caractérisée au microscope par un certain nombre d'autres procédés de coloration.

La réaction de Vulpian par le perchlorure de fer et l'ammoniaque donne à la substance médullaire et aux grains chromaffines une coloration bleu-verdâtre. Par l'exposition aux vapeurs d'acide osmique, les grains prennent une teinte rose puis noircissent (réaction de Mulon). On peut encore citer la réaction de Laignel-Lavastine qui, ulilisant la méthode de Cajal pour la différenciation des neurofibrilles, colore par l'argent réduit les granulations chromaffines en noir. Rappelons que les colorations ordinaires par la safranine, l'hématoxyline, l'hématoxyline ferrique, etc., permettent elles aussi de mettre en évidence les granulations chromaffines des cellules médullaires.

Pour Ciaccio, la réaction ferrique n'est pas due en propre à la substance chromaffine, mais à une « substance sidéraffine » qui se distingue par plusieurs caractères. Elle serait un produit de transformation de la matière chromaffine ; les substances chromaffine et sidéraffine seraient respectivement comparables à un zymogène et à un enzyme parfait.

Centrosomes et sphères attractives. — Celestino da Costa a rencontré fréquemment dans les cellules médullaires de la surrénale une sphère attractive nette et un ou deux

centrosomes. Ces formations étaient situées dans des zones cytoplasmiques très denses et en général au voisinage du noyau.

Mitochondries. — Les préparations traitées par la méthode de Benda ou la méthode de Regaud permettent d'étudier les caractères des mitochondries des cellules médullaires. Ces formations se présentent sous l'aspect de longs filaments, chondriosomes larges et flexibles, chondriocontes courts et disséminés, mitochondries typiques granuleuses et mitochondries vésiculeuses. Il est difficile de se faire une idée de l'évolution de ces diverses formations mitochondriales. Mulon, à ce sujet, émet l'hypothèse que les mitochondries granuleuses paranucléaires représentent le terme de passage entre le filament mitochondrial et la granulation chromaffine.

Graisse et pigment des cellules médullaires. — Stoerk et von Haberer signalent la présence de granulations graisseuses dans les cellules médullaires, ce fait déjà mentionné par Plecnik et Diamare a été confirmé depuis par Celestino da Costa et nous-mêmes avons pu observer chez l'homme l'existence de granulations colorées par l'acide osmique dans un certain nombre d'éléments de la moelle.

Par contre, en dépit des affirmations de Swale Vincent et de Pilliet, la plupart des auteurs n'ont pu retrouver de granulations pigmentaires dans les cellules médullaires. Celestino da Costa et Poll pensent qu'il y a eu confusion entre la teinte brunâtre des cellules pigmentées de la réticulée et la coloration à peu près identique que prennent les cellules phéochromes à la suite de la fixation par les liquides chromés.

Histo-physiologie de la substance médullaire. — *Nature isto-chimique de la sécrétion des cellules chromaffines.* — Partant des réactions spéciales des cellules médullaires, de nombreux savants ont cherché à identifier la substance chromaffine à une substance chimique définie. A la suite des recherches de Arnold et Krukenberg on a cru pouvoir rapporter à la pyrocatéchine les réactions colorantes de l'extrait capsulaire. C'est du reste à ce corps ou à ses dérivés que pendant très longtemps la plupart des

auteurs ont voulu homologuer la substance active de la moelle. Sans vouloir insister sur les longues discussions auxquelles cette question a donné naissance et qui seront envisagées plus loin, nous dirons qu'aujourd'hui les importants travaux de Takamine ont permis d'isoler le principe même élaboré par la médullaire surrénale, l'adrénaline. L'adrénaline possède *in vitro* les mêmes réactions que la matière chromaffine. Il s'ensuit qu'on peut identifier l'adrénaline avec la substance qui forme les granulations des cellules chromaffines de la médullaire (Mulon) et les éléments de la moelle méritent de la sorte le nom qui leur a été donné de cellules adrénalogènes.

Elaboration et élimination du produit de sécrétion. — D'après Stoerk et von Haberer, les granules que renferme la cellule médullaire de la surrénale sont d'abord des granules élémentaires au sens d'Altmann; ces grains deviennent ensuite seulement chromaffines et brunissent sous l'action des sels de chrome. Puis la substance chromaffine diffuse dans les espaces intergranulaires du protoplasma qui prend dès lors lui aussi la coloration caractéristique. La matière chromaffine passe enfin par diffusion à travers l'endothélium des vaisseaux capillaires où elle peut, là encore, être mise en évidence par les réactifs chromés. Il n'y aurait donc pas de passage direct dans le sang de la matière chromaffine à l'état de grains ou de blocs, ainsi que quelques auteurs l'ont prétendu. Sans doute, on observe à l'intérieur des capillaires de la moelle certaines granulations se colorant par l'hématoxyline ferrique ; mais suivant Celestino da Costa, ces grains sidérophiles ne paraissent pas devoir être considérés comme un véritable produit de sécrétion et en tout cas n'auraient rien de commun avec la substance chromaffine dont ils ne possèdent pas les réactions micro-chimiques. Il est plus en rapport avec les faits observés de penser que la substance chromaffine sort des cellules non à l'état de produit figuré, mais à l'état de dissolution.

Rapports histo-physiologiques des substances corticale et médullaire. — Une dernière question relative à l'histo-physiologie des capsules surrénales doit retenir notre attention, c'est celle des rapports qui unissent entre

elles les substances corticale et médullaire. Ces deux substances, que nous avons décrites jusqu'ici comme essentiellement différentes l'une de l'autre par les caractères histologiques particuliers et les réactions chimiques spéciales de leurs éléments, sont-elles véritablement indépendantes l'une de l'autre ou ne constituent-elles que des modalités diverses, d'un seul et même tissu en rapport avec le fonctionnement général de l'organe ?

Sans doute, si dans certains cas la substance médullaire est nettement séparée de la substance corticale, il faut reconnaître que fréquemment il devient difficile de délimiter la zone réticulée de la corticale par rapport au tissu médullaire. Nous savons également que l'on retrouve d'une manière presque constante, chez l'homme en particulier, des amas plus ou moins importants de cellules à type cortical isolés au milieu de la moelle et inversement, les cordons de cellules chromaffines peuvent s'insinuer à l'intérieur des travées de l'écorce. Fuhrman, chez le cobaye, pense que les cellules réticulaires renferment des granulations chromaffines. Srdinko décrit chez les Amphibiens des formes de passage entre les cellules corticales et médullaires. Ces diverses constatations ont fait naître l'idée que les deux substances n'étaient pas de nature distincte. C'est ainsi que certains auteurs avec Gottschau ont imaginé que les cellules médullaires devaient être considérées comme le terme ultime de l'évolution des cellules corticales. Minervini, d'autre part, soutient une opinion diamétralement opposée et estime que les cellules médullaires sont des éléments corticaux jeunes.

Toutefois, les observations de Srdinko ont été infirmées par les recherches de Ciaccio et Celestino da Costa. Pour ce dernier auteur, Fuhrman aurait pris pour des cellules chromaffines les cellules pigmentaires abondantes dans la réticulée du cobaye. Les recherches embryologiques et les données fournies par l'anatomie comparée sont venues de leur côté ruiner complètement les théories tendant à établir une communauté d'origine entre les cellules corticales et médullaires. A l'heure actuelle, on peut conclure, en se plaçant au triple point de vue de l'anatomie, de l'anatomie comparée et de l'embryologie, que substance corticale et substance médullaire constituent bien deux tissus essentiellement différents par leur origine,

leur nature histologique et leurs manifestations histo-physiologiques.

Vascularisation de la glande surrénale. — *Vaisseaux sanguins.* — La vascularisation de la surrénale est bien connue aujourd'hui, grâce aux travaux de Nagel, Henle, Grandry, Arnold, Eberth, Vialleton, Flint.

Les nombreux vaisseaux qui abordent la glande surrénale par sa périphérie commencent par constituer à l'intérieur même de la capsule qui entoure l'organe un riche réseau d'où partent deux ordres de vaisseaux : 1° Les uns pénètrent radialement en suivant les travées conjonctives principales jusqu'à la substance médullaire, où ils se ramifient : ce sont les artères nourricières. 2° Les autres, désignés sous le nom de vaisseaux fonctionnels, fournissent presque immédiatement de nombreux capillaires qui se distribuent aux trois zones de l'écorce. Ces capillaires ont en réalité le type sinusoïde ; ils entourent les amas cellulaires de la glomérulaire, affectent une direction générale radiée au niveau de la fasciculée et forment dans la réticulée un réseau serré dont la configuration épouse celle du réseau épithélial. Les réseaux capillaires des couches superficielles se jettent dans les veines de la capsule d'enveloppe ; ceux de la partie moyenne se rendent dans les veines satellites des artères, ceux de la zone réticulée enfin débouchent dans les veines de la substance médullaire. D'après cette description il résulte, comme le fait justement remarquer Prenant, que l'irrigation de la substance corticale est surtout artérielle, contrairement à celle de la médullaire qui est surtout veineuse (fig. 31).

Les artères de la substance médullaire se résolvent en capillaires desquels naît un système plexiforme très développé de larges sinus veineux. L'existence de ces sinus contribue à donner à la substance médullaire une structure spongieuse. Des sinus veineux partent une série de veines collectrices qui se jettent finalement dans la grande veine centrale.

Vaisseaux lymphatiques. — Il existe un réseau lymphatique superficiel sous-capsulaire ; la substance médullaire renferme d'autre part un réseau lymphatique profond, localisé surtout autour des gros canaux veineux. Ces deux

réseaux se trouvent réunis par des vaisseaux lymphatiques qui suivent les cloisons fibreuses de la corticale.

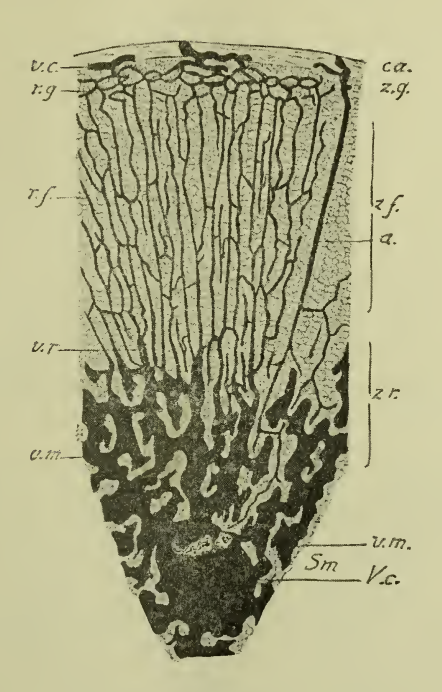


Fig. 31.

Secteur d'une coupe transversale de capsule surrénale de Cobaye (vaisseaux injectés) d'après Vialleton.

Ca., Capsule fibreuse ; *Z. G.*, Zone glomérulaire ; *Z. F.*, Zone fasciculée ; *Z. R.*, Zone réticulée ; *S. M.*, Substance médullaire ; *R. G.*, Réseau glomérulaire ; *R. F.*, Réseau de la zone fasciculée ; *V. R.*, Vaisseau de la zone réticulée ; *V. M.*, Vaisseau de la substance médullaire ; *V. C.*, Veine centrale.

Le système lymphatique de la surrénale est en somme limité suivant la remarque de Vialleton aux régions et aux parties de la glande renfermant du tissu conjonctif. Le rôle des lymphatiques dans l'évacuation des produits de la glande paraît par suite bien accessoire et très inférieur à celui joué par le système vasculaire sanguin.

Nerfs. — D'après Fusari, Kölliker, Dogiel, les nerfs de la surrénale forment déjà dans la capsule fibreuse de l'organe un premier réseau qui donne naissance à des filets radiés accompagnant les vaisseaux sanguins. Parmi ces filets nerveux, les uns relativement courts se distribuent à la substance corticale (nerfs corticaux), les autres, plus longs, pénètrent dans la substance médullaire où ils forment un riche plexus à ramifications complexes (plexus médullaire central). Du réseau médullaire se détachent de fins rameaux qui se portent ensuite entre les éléments propres de la moelle. Deux sortes de terminaisons péricellulaires ont été décrites par Fusari et par Dogiel. Pour Fusari, les fibres se terminent par de fines arborisations dont l'ensemble constitue une sorte de glomérule arrondi autour des cellules médullaires. Quant aux formations terminales de Dogiel, elles sont représentées par des espèces de corbeilles ou de paniers qui, placés dans les espaces intercellulaires, embrassent un ou plusieurs éléments.

Outre les nerfs, il existe dans la surrénale de nombreuses cellules ganglionnaires du type sympathique ; elles ont été particulièrement bien étudiées par Laignel-Levastine. Ces cellules nerveuses se rencontrent surtout dans la moelle, mais chez certaines espèces, on peut en observer aussi dans la substance corticale. Elles sont tantôt isolées ou réunies par groupes de deux, trois ou même davantage, formant ainsi de véritables petits ganglions miscroscopiques. La présence de cellules nerveuses à l'intérieur de la capsule surrénale ne saurait nous étonner après ce que nous avons dit sur le développement de cet organe dont la substance médullaire dérive d'une ébauche commune avec le sympathique.

Il va sans dire, comme le signale Delamare, que la richesse de la surrénale en fibres et en cellules nerveuses ne prouve rien contre sa nature glandulaire.

Variations structurales de la surrénale au cours de différents états physiologiques.

La glande surrénale est loin de présenter une structure toujours comparable à elle-même et la description que nous avons donnée comme caractéristique de l'organe ne

fait que représenter un état moyen. En réalité, dans toute une série de circonstances d'ordre physiologique, il se produit au niveau des différentes parties constituantes de l'organe des transformations très sensibles et dont l'étude présente un grand intérêt. En effet, c'est grâce à la connaissance de ces modifications présentées au cours des diverses phases de l'activité physiologique de l'organisme que l'on peut se faire une idée plus exacte du mode de fonctionnement des glandes surrénales et se rendre mieux compte de leur importance dans la vie de l'individu.

Influence du travail musculaire. — Les travaux de Langlois, Albanèse et Abelous ayant établi que la surrénale détruit les substances toxiques résultant du travail musculaire, il était intéressant d'examiner les modifications structurales qui s'accomplissent dans cette glande chez les animaux fatigués. Bernard et Bigard, Bardier et Bonne ont fait à ce sujet d'intéressantes recherches. Bernard et Bigart notent une forte augmentation de la graisse de la zone fasciculée qui prend un aspect très nettement spongiocytaire. Bardier et Bonne concluent de leur côté que la tétanisation musculaire provoque une exagération de la sécrétion normale des zones externe et interne de la fasciculée. Pour ces auteurs, la substance médullaire ne semble pas devoir réagir dans ces différents cas et ne paraît prendre aucune part à la neutralisation des substances toxiques.

Quoiqu'il en soit, sous l'influence de la fatigue musculaire, la substance corticale réagit d'une manière positive et cette réaction se traduit par une augmentation très notable des enclaves graisseuses de ses éléments.

Influence de l'inanition. — Bonnamour constate chez les animaux inanitiés une augmentation considérable dans la quantité de graisse de la substance corticale, cette graisse (après l'emploi des fixateurs non osmiqués) apparaît sous forme de grosses vésicules dans toute la zone fasciculée et sous l'aspect de petites vacuoles dans les zones glomérulaire et réticulée qui subissent une véritable transformation spongieuse. Bonnamour signale également une production abondante de pigment dans la zone réticulée. La substance médullaire dans ce cas ne présente non plus rien de particulier.

Cette localisation de la réaction surrénale au niveau de la substance corticale des animaux morts d'inanition serait pour Bonnamour la conséquence d'une sorte d'auto-intoxication de l'organisme.

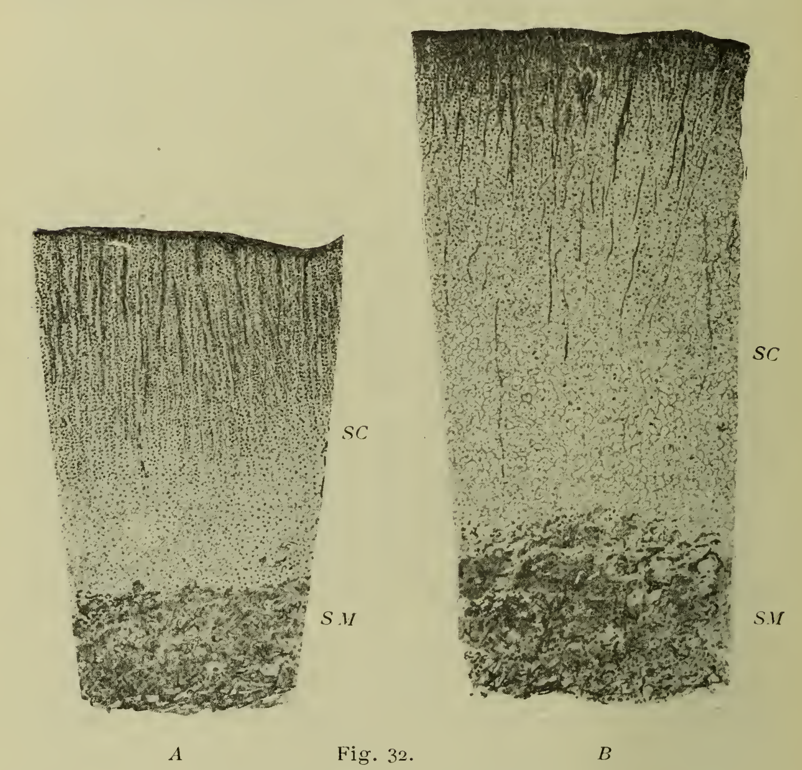


Fig. 32.

Capsules surrénales et grossesse.

A., Capsule surrénale de Lapine vierge ;
B., Capsule surrénale de Lapine à la fin de la gestation.
La substance corticale hyperplasiée a doublé de volume (*S. C.*) ;
Légère hypertrophie médullaire (*S. M.*).

Influence de la gestation. — Guieysse, le premier, attira l'attention sur les modifications remarquables présentées par la surrénale au cours de la gestation. A sa suite de nombreux auteurs : Minervini, Ciaccio, Bonnamour, Marassini, Alquier, Gaifami, Chirie, Ciulla, Luigi, Poll,

Colson, Scelimon, Kolner et tout récemment Watrin, sont venus confirmer et préciser les résultats primitivement acquis.

Pendant la gestation, la glande surrénale subit une hypertrophie manifeste, déjà très appréciable macroscopiquement, puisque l'organe dans ce cas peut atteindre jusqu'à quatre et cinq fois son volume primitif.

Les modifications histologiques de la glande, bien que portant à la fois sur la substance médullaire et la substance corticale, sont cependant surtout marquées au niveau de cette dernière. La substance corticale présente une importance beaucoup plus considérable qu'à l'état normal (fig. 32); ses éléments sont le siège d'une hypertrophie et d'une hyperplasie manifestes; les figures de division directe et indirecte sont observées en grand nombre dans ses différentes couches. Toutefois, c'est la zone fasciculée qui acquiert le plus grand développement et les cellules qu'elles renferment présentent un état spongiocytaire très nettement caractérisé.

Les cellules de la réticulée apparaissent également volumineuses et sont bourrées de pigment. Les réactions manifestées par la surrénale au cours de la grossesse se traduisent de la sorte par une véritable exaltation de ses fonctions adipogénique et pigmentaire.

Influence de l'hibernation. — Contrairement à ce qui se passe dans les faits que nous venons d'exposer, on observe chez les animaux hibernants un état particulier de la surrénale qui traduit nettement le ralentissement de l'activité fonctionnelle de cette glande. Baroncini et Baretta, Bonnamour, ont noté une forte diminution de la graisse corticale chez la chauve-souris, la marmotte, le hérisson pendant la période hibernale. Du côté de la substance médullaire, Bonnamour constate des modifications importantes des éléments cellulaires dont le protoplasma est plus dense et dont les noyaux sont arrondis, chargés de granulations chromatiques. Pour cet auteur, on constate au moment du réveil chez les animaux hibernants les signes évidents d'un travail nucléaire actif, surtout manifeste au niveau de la substance médullaire, indiquant la participation de la surrénale à la reprise de la vie exté-

rieure. Cette activité nucléaire doit probablement être en rapport avec une sécrétion plus abondante d'adrénaline qui détermine l'augmentation de la pression sanguine, phénomène caractéristique du passage de l'état de sommeil à l'état de veille (Bonnamour, Dubois).

Hyperactivité et hypoactivité surrénale, hypérépinéphrie et hypoépinéphrie. — L'étude des modifications présentées par les surrénales sous l'influence de facteurs divers d'ordre physiologique permet, comme nous venons de le voir, de distinguer des états où l'activité sécrétoire paraît manifestement accrue et d'autres au contraire où la fonction glandulaire est notablement amoindrie. A la suite de Bernard et Bigart, on désigne aujourd'hui sous le nom d'hypérépinéphrie, les phénomènes d'hyperactivité de la capsule surrénale ; l'hypoépinéphrie représentant d'autre part l'hypoactivité fonctionnelle de la glande.

L'hypérépinéphrie se traduit essentiellement par l'exagération de la fonction adipogénique de l'organe avec transformation spongiocytaire d'un grand nombre de cellules corticales. Elle s'accompagne généralement d'une élaboration pigmentaire plus considérable.

A ces phénomènes, dont la substance corticale est le siège, peuvent s'ajouter mais d'une manière inconstante et avec une intensité variable, les signes d'hyperactivité de la médullaire se manifestant par l'hyperplasie et l'hypertrophie de ses éléments où les granulations chromaffines apparaissent en grande quantité.

L'hypoépinéphrie présente des réactions tout à fait opposées et se caractérise par le ralentissement des fonctions adipogénique et pigmentaire; la diminution ou la disparition des granulations chromaffines peut s'observer du côté des cellules de la moelle.

Nous verrons, dans la suite de ce travail, que sous l'influence de processus pathologiques divers, la glande surrénale peut réagir soit par l'hypérépinéphrie, soit par l'hypoépinéphrie.

La glande surrénale de l'homme aux différents âges de la vie. — Les descriptions que nous avons données jusqu'ici, relativement à la structure histologique de la surrénale de l'homme, se rapportent essentiellement à ce que l'on observe dans la glande de l'individu adulte. Il nous reste à voir à la suite de quelles transformations la surrénale du fœtus prend l'aspect sous lequel l'organe se présente à l'état de complet développement et à indiquer les modifications subies par cette glande en rapport avec la progression de l'âge.

La surrénale chez l'enfant. — Nous avons déjà précédemment indiqué que dans la capsule surrénale du fœtus à terme, la substance médullaire est relativement très peu développée par rapport à la substance corticale qui prend au contraire à cet âge de la vie une importance considérable.

Après la naissance, les deux substances corticale et médullaire sont le siège de modifications très remarquables, mais de nature tout à fait différente suivant qu'il s'agit de l'une ou de l'autre de ces deux portions constitutives de la surrénale. La moelle continue, en effet, à s'accroître régulièrement pendant les premières années de la vie, tandis que l'écorce est le siège de remaniements assez complexes sur lesquels il convient d'insister spécialement.

Ce sont les travaux de Kawamura, de Thomas et plus particulièrement de Kern qui ont bien mis en lumière ces transformations présentées après la naissance par la substance corticale. A la fin de la vie intra-utérine, la corticale peut être divisée en deux zones principales : l'une, périphérique, est la zone glomérulaire ; l'autre, profonde, est la fasciculo-réticulée. C'est au niveau de la portion la plus interne de cette dernière zone que vont se passer les phénomènes dont nous venons de faire mention et que l'on peut diviser en quatre phases.

Dans un premier stade (stade hyperhémique), la région la plus interne de la corticale est le siège d'une hyperhémie très intense. La dilatation considérable des capillaires provoque une sorte de dislocation des travées cellulaires, et des phénomènes de compression sur les éléments corticaux dont certains commencent à présenter des signes de dégénérescence.

Le deuxième stade s'observe à partir du premier mois qui suit la naissance et se continue jusque vers la fin de la première année. Cette période est caractérisée par la constitution d'une véritable zone de dégénérescence dans la portion interne de la corticale dont les cellules subissent une atrophie progressive.

Au troisième stade, on assiste à la disparition des cellules en dégénérescence et à leur place se constitue, par suite d'un épaississement local du tissu conjonctif, une sorte de capsule fibreuse qui sépare la substance médullaire de la substance corticale.

Dans la suite, au fur et à mesure que s'avance la croissance de l'individu et que se développe la surrénale, cette capsule fibreuse péri-médullaire diminue d'importance et peu à peu la moelle revient se mettre directement en contact avec l'écorce.

Les transformations dont la subtance corticale est le siège chez le jeune enfant consistent donc essentiellement dans la dégénérescence et la disparition de ses couches les plus internes et c'est aux dépens de la portion externe de l'écorce que se différencient à côté d'une zone glomérulaire périphérique, les zones fasciculée et réticulée définitives.

La capsule surrénale du vieillard. — Alors que dans la sénilité on voit la plupart des organes présenter les signes d'une atrophie manifeste, la capsule surrénale, suivant les observations de Husnot, augmente au contraire de poids et de volume avec l'âge.

Macroscopiquement, la glande du vieillard est souvent bossuée, toujours hérissée de petites saillies. Histologiquement, la surrénale sénile est le siège de deux processus différents, l'angiosclérose atrophique et l'hypergénèse cellulaire adénomateuse (Delamare). Ce dernier processus est la raison d'être des augmentations de volume et de poids observées.

On voit, en effet, dans la surrénale du vieillard se manifester parallèlement au développement plus ou moins intense du tissu fibreux, une prolifération des éléments corticaux qui aboutit à la constitution de petits nodules adénomateux. Cette hyperplasie nodulaire répond aux

réactions inflammatoires chroniques de la surrénale décrites par Letulle sous le nom de surrénalite nodulaire hyperplasique; c'est elle qui donne son aspect bossué et tomenteux à la capsule du sénile.

L'épaississement de la capsule d'enveloppe et des tractus connectifs qui en partent peut avoir comme conséquence l'isolement et l'extériorisation de ces micro-adénomes ainsi constitués. De la sorte, chez le vieillard au même titre que chez l'enfant, se forment à l'intérieur même de la capsule fibreuse ou à son voisinage direct de petits nodules corticaux aberrants grâce à une sorte de phénomène de propulsion pour employer l'expression de Dagonet.

La zone glomérulaire présente un aspect à peu près normal.

Les cellules de la fasciculée sont très dissemblables ; à côté d'éléments nettement spongiocytaires, il en est d'autres où le protoplasma est au contraire très dense. D'une manière générale cependant la fonction adipogénique paraît exaltée dans cette zone.

La réticulée est large, bien développée, ses éléments sont bourrés de pigment jaune ou brun, mêlé parfois de granulations fuchsinophiles. Cette surcharge pigmentaire des cellules de la réticulée n'est pas un signe de dégénérescence de ces éléments, mais tend à prouver que chez le vieillard la surrénale élabore ou détruit une plus grande quantité de pigment que chez l'adulte.

La médullaire, loin d'être atrophiée comme l'ont prétendu certains auteurs, est généralement très large, le rapport $\frac{\text{médullaire}}{\text{corticale}}$ pouvant atteindre $\frac{1}{2}$ (Husnot); mais l'hyperplasie médullaire s'observe cependant plus rarement que l'hyperplasie corticale.

Les vaisseaux de l'organe sont le siège d'une prolifération conjonctive intense ; les parois de la veine centrale sont fortement épaissies ; elles présentent parfois les lésions de l'endophlébite oblitérante.

Le tissu interstitiel de toute la glande acquiert enfin une importance considérable chez le vieillard, il peut entraîner par son développement une sclérose plus ou moins profonde de l'organe.

Si, en résumé, nous jetons un coup d'œil d'ensemble sur l'évolution de la capsule surrénale chez l'homme, nous

voyons que cet organe commence de très bonne heure et dès les premiers temps de la vie fœtale à jouer un rôle important dans l'organisme. Il continue d'autre part dans l'extrême vieillesse à présenter tous les caractères d'une activité fonctionnelle manifeste.



CHAPITRE V

Capsules surrénales accessoires. - Organes chromaffines

Sommaire. — Capsules surrénales accessoires vraies. — Corpuscules corticaux aberrants : leur situation, leur structure et leur développement. — Germes corticaux intra-rénaux, intra-hépatiques... Glandules de Marchand.

Corpuscules chromaffines. — Dissémination des organes chromaffines dans l'organisme et leur étude dans les différentes classes de Vertébrés.

Organes chromaffines de l'homme : glande carotidienne, paraganglions péri-aortiques et organe de Zuckerkandl, glande coccygienne de Luschka, paraganglion cardiaque de Wiesel et Wiessner, glande tympanique.

A l'étude anatomique des glandes surrénales proprement dites se rattache celle des glandes surrénales accessoires ; leur existence n'est nullement négligeable, et comme nous le verrons dans la suite, on tend à leur attribuer à notre époque, en physiologie et en pathologie, une importance de plus en plus considérable.

Les glandes surrénales accessoires sont connues depuis fort longtemps, puisqu'elles ont déjà été signalées par Bartholin, Morgagni, Huschke et Meckel ; toutefois, leur étude complète et la connaissance de leur structure histologique exacte est au contraire de date relativement récente. Les recherches microscopiques ont montré à ce sujet que les formations ainsi désignées se présentent suivant les cas avec des caractères cytologiques très différents et sont loin de posséder toutes la même signification. Il convient donc désormais d'établir certaines distinctions entre elles et nous serons de la sorte conduits à envisager successivement : 1° les capsules surrénales accessoires

vraies qui sont constituées à la fois par du tissu cortico-surrénal et par un certain nombre d'éléments chromaffines ; 2° les corpuscules corticaux ou germes corticaux aberrants uniquement composés de substance corticale ; 3° les corpuscules chromaffines purs. A l'étude de ces derniers nous joindrons celle des organes chromaffines proprement dits ou organes paraganglionnaires : glande carotidienne, organe de Zuckerkandl, paraganglion cardiaque, glande tympanique, glande coccygienne de Luschka qui ne sont que des parties mieux différenciées et plus constantes du système chromaffine général de l'organisme.

Capsules surrénales accessoires vraies. — Les capsules surrénales accessoires vraies sont des formations composées à la fois de tissu cortical et de tissu médullaire ; il s'agit en définitive d'organes qui ne diffèrent de la surrénale principale que par leur petite taille : ce sont des capsules surrénales en miniature.

Les capsules surrénales accessoires vraies sont excessivement rares si l'on en juge par le peu d'observations véritablement authentiques que l'on peut relever dans la littérature médicale. La plupart des cas se rapportent à des surrénales accessoires situées à l'intérieur du plexus solaire et à peu de distance de la glande principale (observations de Delamare et de Pende).

En ce qui concerne leur mode de développement, ces formations peuvent provenir, d'après Soulié, d'une partie détachée de l'organe principal à un stade assez avancé au cours de l'ontogénèse ; mais il est beaucoup plus vraisemblable d'admettre qu'elles présentent une évolution comparable à celle de la glande surrénale elle-même. On peut penser en effet qu'elles sont dues à la pénétration dans une capsule accessoire corticale de quelques cellules d'origine sympathique.

Corpuscules corticaux aberrants. — La plupart des formations qui ont été décrites jusqu'à ce jour sous le nom de capsules surrénales accessoires sont en réalité représentées par des amas plus ou moins volumineux de tissu cortical pur. Elles méritent donc les noms de nodules corticaux et corpuscules corticaux aberrants ou erratiques.

On les appelle encore corpuscules interrénaux, c'est-à-dire corpuscules composés de substance interrénale (Beizwischenniere de Poll). Les glandules de Marchand ne sont autre chose que les formations de ce genre, observées et décrites par cet auteur au voisinage des glandes génitales. Enfin les corpuscules corticaux sont encore désignés par les anatomo-pathologues sous les termes de germes

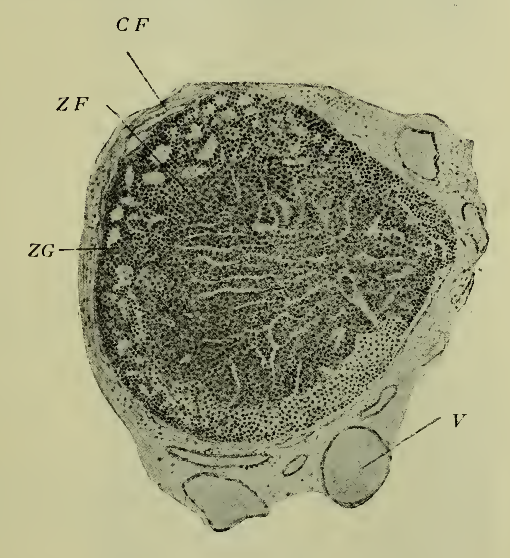


Fig. 33.
Corpuscule cortical aberrant juxta-épididymaire, d'après Wiesel.
C. F., Capsule fibreuse ; *Z. G.*, Zone glomérulaire ;
Z. F., Zone fasciculée ; *V.* Vaisseaux sanguins.

épithéliaux ou germes surrénaux aberrants. La raison d'être de ces dernières dénominations réside dans le fait que ces nodules erratiques peuvent devenir dans certains cas le point de départ de néoplasies à type spécial, les hypernéphromes, bien étudiées surtout au niveau des reins.

La taille des corpuscules corticaux ou interrénaux est excessivement variable ; les plus petits sont seulement visibles au microscope, les plus gros atteignent le volume d'une petite noisette.

Au point de vue de leur constitution histologique, ces formations ont une structure comparable à celle de la

substance corticale embryonnaire ou sont composées d'amas et de cordons cellulaires dont la disposition rappelle les principales couches de la substance corticale de la surrénale adulte; c'est ainsi que l'on peut distinguer chez elles une zone glomérulaire, une zone fasciculée, parfois mais plus rarement une zone réticulée (fig. 33).

Les corpuscules corticaux occupent dans l'organisme les situations les plus diverses. En ce qui concerne leur répartition topographique, Poll les a groupés en trois catégories : 1° les corpuscules interrénaux de la région rénale; 2° les corpuscules interrénaux de la cavité rétro-péritonéale; 3° les corpuscules interrénaux de la région génitale.

Dans le premier groupe rentrent les nodules corticaux que l'on rencontre au voisinage même de la glande surrénale principale, dans le tissu conjonctif environnant et à l'intérieur du plexus solaire.

D'autres sont para-rénaux et intra-rénaux ; ces derniers situés immédiatement sous la capsule d'enveloppe du rein (fig. 34) ou dans la profondeur même de son parenchyme ont, comme nous l'avons dit, une grande importance dans la pathogénie des tumeurs de cet organe. On a signalé enfin des germes corticaux dans le lobe droit du foie et à l'intérieur même du pancréas.

Les corpuscules interrénaux de la deuxième catégorie se retrouvent dans le tissu cellulaire rétro-péritonéal, le long de la veine spermatique, au voisinage du psoas et de l'articulation sacro-iliaque.

Le troisième groupe est représenté par les corpuscules interrénaux de la région génitale ou glandules de Marchand. Chez l'homme, on les a signalés le long du cordon spermatique, entre le testicule et l'épididyme, dans le rete testis, au contact immédiat de l'organe de Giraldès.

Chez la femme, c'est surtout entre les feuillets du ligament large que l'on peut constater la présence de ces formations, plus rarement, elles se rencontrent au voisinage de la trompe. Les observations de nodules corticaux intra-ovariens publiées par Lodi et par Marchetti sont des faits beaucoup plus rares et qui ne sont pas admis sans conteste par tous les anatomistes.

La diversité de situation des nodules corticaux aberrants s'explique facilement par leur mode particulier de développement.

Dans la plupart des cas, leur formation remonte aux premières périodes de l'évolution de la glande surrénale et ils dérivent alors de l'ébauche corticale primitivement très étendue. Certains amas ou bourgeons épithéliaux issus de

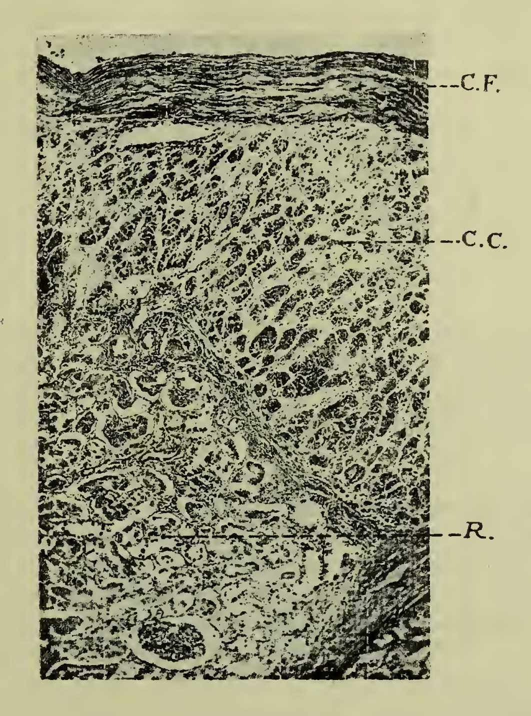


Fig. 34.
Corpuscule cortical aberrant situé sous la capsule fibreuse du rein, d'après Hoche. (Microphotographie, grossissement : 60).
C. F., Capsule fibreuse du rein ; *C. C.*, Corpuscule cortico-surrénal ; *R.*, Rein.

la prolifération de l'épithélium cœlomique peuvent, pendant les premiers stades du développement, se trouver isolés de la glande principale et contracter dès lors des rapports très intimes avec les organes voisins : reins, foie, corps de Wolff et glandes génitales. La présence des corpuscules corticaux loin de la glande surrénale est une conséquence de la migration des organes génitaux et du déplacement parallèle des formations wolffiennes qui leur sont annexées.

Il est possible d'admettre également que certains corpuscules interrénaux proviennent de la glande surrénale elle-même, lorsque cet organe se trouve complètement différencié. Il s'agirait dans ce cas d'une sorte de processus de bourgeonnement (phénomène de propulsion de DAGONET), dont la conséquence est la formation de petits nodules corticaux susceptibles de se détacher de l'organe principal. Ce mode de formation des corpuscules corticaux se rencontrerait particulièrement chez le jeune enfant et chez le vieillard (HUSNOT).

Les glandules cortico-surrénales aberrantes ne sont du reste pas le propre de l'Homme; on les retrouve avec une fréquence variable chez un grand nombre de Mammifères. Elles sont importantes et pour ainsi dire constantes chez le lapin, le chat et le chien, beaucoup plus rares et très petites chez le cobaye. D'une manière générale, on a pu conclure à leur sujet que les corpuscules corticaux aberrants sont très fréquents lorsque les surrénales principales sont relativement petites et qu'ils sont au contraire très rares lorsque les glandes principales sont très grosses.

Corpuscules chromaffines. — On a décrit enfin comme capsules surrénales accessoires, de petits organes composés uniquement de substance médullaire, c'est-à-dire de tissu chromaffine. Ces corpuscules font partie d'une série de formations désignées aujourd'hui sous les noms d'organes parasymphatiques, organes paraganglionnaires, paraganglions et dont l'ensemble constitue le système chromaffine des Vertébrés. Nous allons brièvement en entreprendre l'étude.

Système chromaffine des Vertébrés. — Le tissu chromaffine est un tissu constant dans toute la série des Vertébrés ; POLL et SOMMER en ont même signalé l'existence chez certains Invertébrés et ont décrit, ainsi que nous l'avons déjà rapporté, des éléments phéochromes à l'intérieur des ganglions nerveux de l'abdomen chez la sangsue.

Ce tissu est représenté soit par des cellules isolées et disséminées dans les ganglions et les plexus du sympathique, soit par des amas cellulaires plus ou moins volumineux formant des corpuscules distincts et situés eux aussi au voisinage de la chaîne du sympathique ou le long de

quelques artères importantes comme l'aorte, les carotides, les artères coronaires. Ces rapports des formations chromaffines avec le système sympathique ne sauraient surprendre si l'on se rappelle que cellules chromaffines et cellules symphatiques dérivent d'une ébauche commune et qu'une même souche cellulaire, les sympathogonies, donnent naissance aux cellules ganglionnaires et aux éléments phéochromes.

Les noms d'organes parasympathiques et paraganglionnaires, ou simplement celui de paraganglions, sont donc de la sorte parfaitement légitimés tant au point de vue des rapports présentés par ces formations qu'au point de vue de leur origine embryologique.

Distribution du tissu chromaffine dans les diverses classes de Vertébrés. — *Poissons.* — Le tissu chromaffine présente chez les Vertébrés inférieurs une très large diffusion. Par exemple, les corpuscules chromaffines des cyclostomes se trouvent disséminés le long de l'aorte et des artères pariétales. Chez les Sélaciens, les organes chromaffines se montrent annexés aux ganglions de la chaîne du sympathique et forment les corps suprarénaux de Balfour. Enfin, comme Giacomini l'a montré pour la première fois, on peut retrouver aussi chez les Téléostéens de petits amas chromaffines le long de la portion crâniale des veines cardinales.

Amphibiens. — Chez les Amphibiens, une petite partie du tissu chromaffine vient s'associer, comme cela se passe chez les autres Vertébrés plus élevés dans la série, avec le tissu cortico-surrénal. Mais la plus grande portion des éléments phéochromes demeure à l'état diffus sous forme de nids cellulaires (Zellennester, Kernnester de Sigm. Meyer) ou de cellules isolées le long de la paroi des veines cardinales, de la veine cave, de l'aorte et des artères viscérales.

Reptiles. — Dans cette classe, une partie plus importante du système chromaffine s'unit à la substance corticale de la glande surrénale, mais on retrouve également des corpuscules chromaffines dans les ganglions sympathiques

de l'abdomen, le long des veines rénales efférentes et au voisinage de la portion caudale de la veine cave.

Oiseaux. — Chez les Oiseaux, de gros cordons de tissu chromaffine pénètrent dans l'ébauche surrénale où ils constituent les cordons intermédiaires de Rabl. En dehors de la glande surrénale, il existe encore des amas chromaffines composés d'un plus ou moins grand nombre d'élements cellulaires, dans presque tous les ganglions sympathiques de l'abdomen, du thorax et du cou (Kose). Kose a également trouvé chez les Oiseaux des cellules chromaffines dans la paroi d'une grosse veine de l'abdomen. Enfin ce même auteur, et Verdun, admettent chez les Oiseaux l'existence d'un organe chromaffine correspondant à la glande carotidienne des Mammifères.

Mammifères. — Chez les Mammifères, contrairement à ce que l'on observe chez les autres Vertébrés, le tissu chromaffine extra-capsulaire est très peu développé, du moins chez les individus adultes, comparativement à celui qui constitue la substance médullaire de la surrénale.

A côté du paraganglion surrénal, Dostoiewsky, Stilling, Kohn et Kose démontrèrent la présence de cellules chromaffines dans tout le sympathique aussi bien de l'Homme que des autres Mammifères (fig. 35). Kohn montra également que la glande carotidienne doit être considérée comme un organe chromaffine. On est redevable à Zuckerkandl de la découverte chez le nouveau-né de deux volumineux corpuscules situés de chaque côté de l'aorte, au niveau de l'origine de l'artère mésentérique inférieure et dont les éléments possèdent la réaction caractéristique vis-à-vis des sels de chrome : ce sont les organes de Zuckerkandl. Kohn, Walker, Schaper classèrent de plus la glande coccygienne de Luschka parmi les organes paraganglionnaires. Plus récemment, Wiesel et Wiesner ont décrit chez l'homme, le long de l'artère coronaire gauche, un gros corpuscule chromaffine, le paraganglion cardiaque ; enfin Trinci a trouvé des amas de cellules phéochromes au milieu des rameaux du plexus sous-péricardique. Quant à la glande tympanique qui entoure le nerf de Jacobson dans son passage à travers le canal tympanique aucune preuve manifeste de sa chromaffinité n'a encore été apportée jusqu'ici.

En raison de l'importance que l'on accorde aujourd'hui aux formations paraganglionnaires, nous croyons devoir insister sur la morphologie et sur la structure spéciale des principaux organes chromaffines de l'homme.

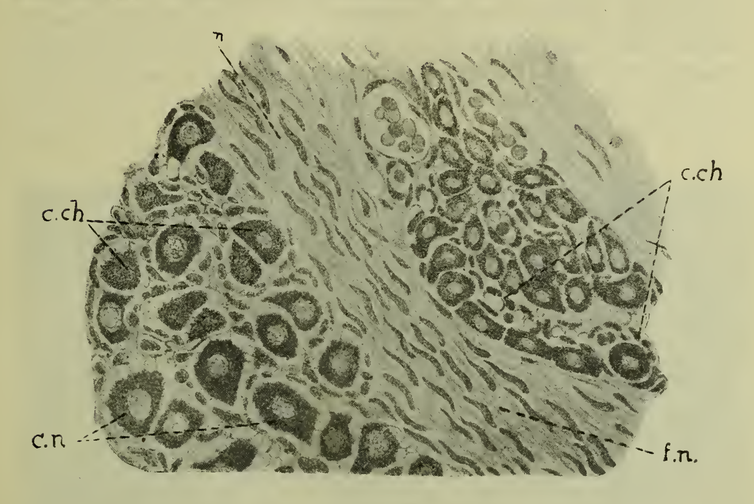


Fig. 35.
Corpuscule chromaffine du plexus solaire chez le nouveau-né, d'après PENDE.
C. Ch., Cellules chromaffines ; *C. N.*, Cellules nerveuses sympathiques ; *F. N.*, Fibres nerveuses.

Organes chromaffines de l'Homme. Glande carotidienne. — Cet organe connu déjà du temps de HALLER était considéré par les anciens anatomistes comme un ganglion sympathique d'où le nom de ganglion intercarotidien qui lui fut donné par ANDERSCH, en 1897. LUSCHKA commence l'étude histologique de cette formation et reconnaît qu'elle présente le caractère d'un organe glandulaire ; il l'appelle pour cette raison glande carotidienne et l'assimilant à l'hypophyse, aux capsules surrénales et à la glande coccygienne découverte par lui, la place dans la catégorie des glandes nerveuses de LEYDIG. Les travaux de KOHN en montrant la nature chromaffine des cellules de la glande carotidienne ont permis de la considérer enfin comme un véritable paraganglion.

La glande carotidienne de l'homme est un petit corpuscule allongé, de coloration rougeâtre, de consistance ferme, dont le grand axe est situé verticalement. Sa hauteur mesure en moyenne 5 mill. et ne dépasse guère 7 mill. ; sa largeur est de 4 à 5 mill., son épaisseur de 1 à 2.5 mill. Fréquemment, ainsi que l'a constaté Gomez, l'organe se compose de deux portions d'importance inégale, parfois il est divisé en

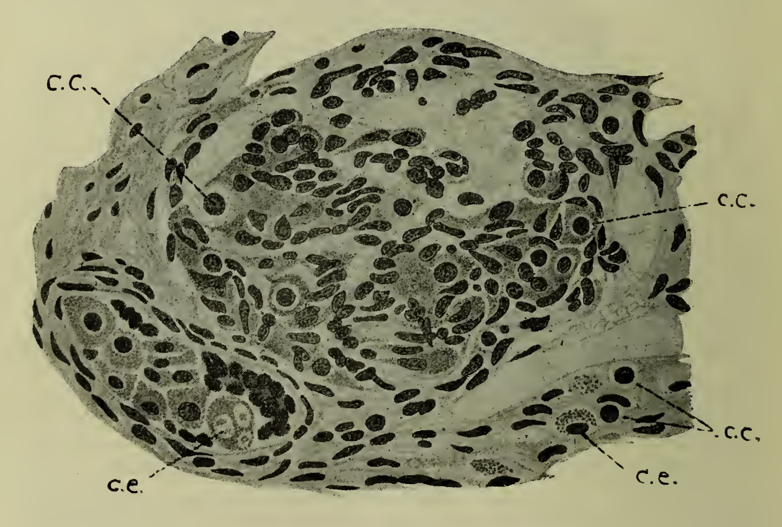


Fig. 36.
Glande carotidienne chez le nouveau-né, d'après Pende.
C. C., Cellules propres de la glande carotidienne, dont certaines présentent nettement la réaction chromaffine; *C. E.*, Cellules éosinophiles intra- et extra-vasculaires.

quatre ou cinq nodules arrondis. Rieffel a montré que l'organe était situé non pas entre les deux branches de bifurcation de la carotide primitive, mais en arrière de ces branches et fixé à leur origine, par une gaine de tissu cellulaire très dense : il s'agit donc en réalité d'une formation rétro-carotidienne et non pas intercarotidienne.

Une sorte de ligament fibreux, décrit par Mayer, réunit l'extrémité inférieure de la glande aux vaisseaux carotidiens et sert de passage aux vaisseaux nourriciers issus de la carotide primitive. Au corpuscule carotidien arrivent de nombreuses fibres nerveuses qui proviendraient, d'après

Switzer, du ganglion cervical supérieur, du pneumogastrique, du glosso-pharyngien et du grand hypoglosse; toutes ces fibres participent, il va sans dire, à la formation du plexus intercarotidien au milieu duquel est située la glande.

Au point de vue histologique, la glande carotidienne de l'homme est constituée par un stroma conjonctif très abondant parcouru par de nombreux vaisseaux. Dans les mailles de ce stroma viennent se placer des amas cellulaires d'apparence épithéliale. Les cellules épithéliales entourent plus

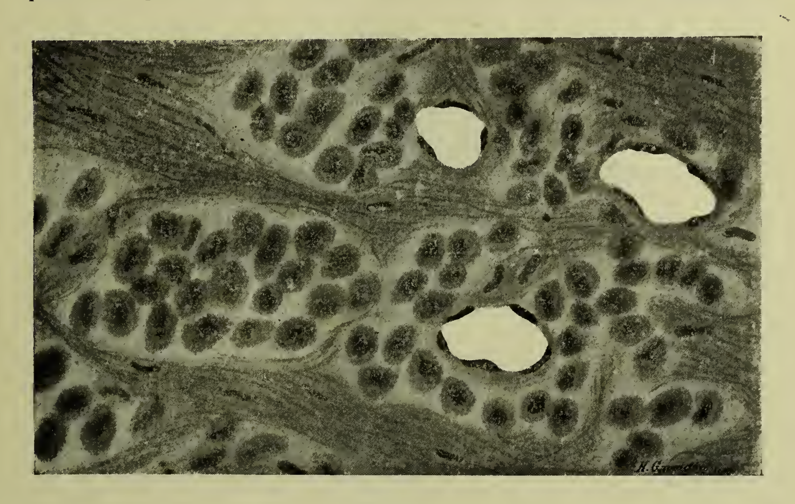


Fig. 37.
Glande carotidienne de l'homme, d'après Alezais et Peyron.

ou moins complètement les capillaires et forment autour d'eux des groupements caractéristiques (fig. 37). Les capillaires de la glande appartiennent, d'après Minot et Lewis, à la variété sinusoïdale ; mais ils sont pourvus d'une couche endothéliale continue et la voie sanguine comme le fait remarquer Schaper est entièrement fermée. A l'intérieur des capillaires sanguins et dans les mailles du tissu conjonctif on peut constater l'existence de cellules éosinophiles.

Les éléments glandulaires sont assez volumineux, de forme arrondie ou polyédrique, parfois mal délimités. La chromaffinité des cellules carotidiennes est variable. Tarozzi a observé l'absence habituelle de la réaction chromaffine

chez l'adulte. PENDE, de son côté, a établi que, même chez le nouveau-né, les cellules de la glande carotidienne sont loin de se colorer toutes en jaune ou en brun par les sels de chrome (fig. 36). Le tissu interstitiel du paraganglion augmente avec les progrès de l'âge et finit par étouffer presque complètement les éléments glandulaires. La sclérose précoce de la glande carotidienne est peu favorable à l'idée d'un rôle fonctionnel important joué par cet organe chez l'homme adulte.

Paraganglion aortique ou organe de Zuckerkandl. Paraganglions péri-aortiques. — Le paraganglion aortique aperçu pour la première fois par KÖLLIKER chez le fœtus humain a été surtout bien étudié par ZUCKERKANDL qui a attaché son nom à cette formation. Sous le nom de

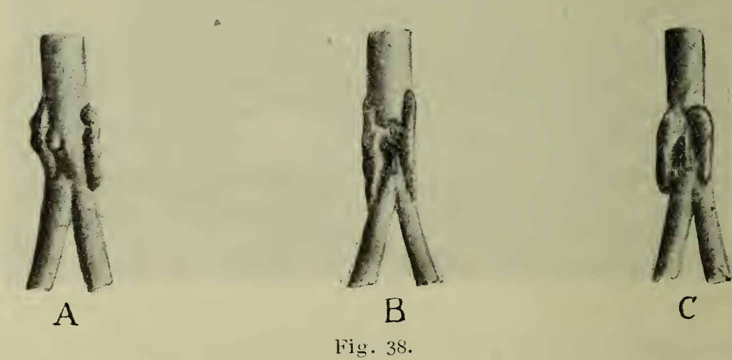


Fig. 38.

Organes de ZUCKERKANDL chez le fœtus humain.

A., les deux organes sont entièrement isolés et situés à droite et à gauche de l'aorte; *B.*, les deux formations sont réunies à leur partie moyenne, disposition en H ; *C.*, Organe de ZUCKERKANDL en fer à cheval.

« Neben organe des Sympathicus » il décrivit chez le fœtus et le nouveau-né deux corpuscules situés symétriquement de chaque côté du point d'émergence de l'artère mésentérique inférieure (fig. 38). Ces corpuscules sont de coloration brune ou grisâtre : le gauche mesure environ 8 à 15 mill. de haut ; le droit, généralement un peu plus allongé, atteint 8 à 20 mill. Ces deux petits organes, le plus souvent isolés, peuvent être réunis l'un à l'autre par un isthme transversal passant en avant de l'aorte ; la formation affecte

alors la forme d'un H majuscule. Dans d'autres cas, on les voit se rejoindre au niveau de leur extrémité supérieure et présenter dans leur ensemble l'aspect d'un fer à cheval embrassant dans sa concavité l'origine de l'artère mésentérique inférieure.

Presque toujours, l'organe de Zuckerkandl est accompagné de petits nodules similaires et l'on a pu dire à ce sujet que les deux paraganglions aortiques représentent seulement les éléments, les plus importants, d'une chaîne de corpuscules chromaffines qui, chez le nouveau-né, s'étendent de chaque côté de l'aorte, en haut jusqu'au plexus solaire et au côté interne de la surrénale, en bas jusqu'à la division de l'aorte abdominale. A ce niveau même, il n'est pas rare de voir les nodules chromaffines suivre les artères iliaques primitives et les uretères et gagner ainsi le petit bassin (fig. 39). Cette disposition répond parfaitement à la distribution du tissu chromaffine, signalée par Kohn chez l'embryon et dont nous avons fait antérieurement l'étude.

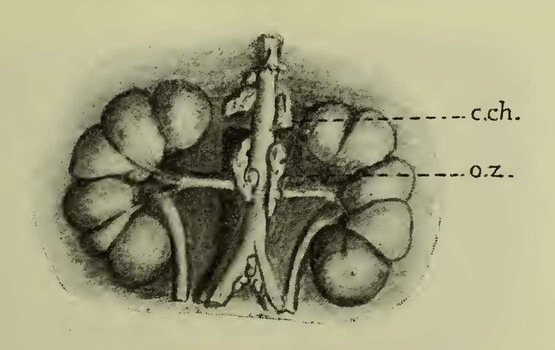


Fig. 39.
Organe de Zuckerkandl et paraganglions péri-aortiques chez le fœtus humain.
O. Z., Organe de Zuckerkandl ; *C. Ch.*, Corpuscules chromaffines péri-aortiques.

D'après les recherches de Spérino et Balli, l'organe de Zuckerkandl recevrait ses vaisseaux de nombreuses sources : de l'aorte, de la mésentérique inférieure, de la spermatique ou de l'ovarienne, de la colique moyenne, de l'artère iliaque primitive.

Au point de vue de leur structure, les paraganglions aortiques sont entourés d'une mince capsule d'enveloppe, à l'intérieur de laquelle se trouvent accumulés des cordons irréguliers de cellules ayant tous les caractères des cellules chromaffines (fig. 40) ; ces cordons cellulaires sont séparés les uns des autres par un stroma conjonctif épais et sillonnés de nombreux vaisseaux.

Cet organe, suivant Zuckerkandl, régresserait rapidement après la naissance ; toutefois, Bonnamour et Pinatelle l'ont

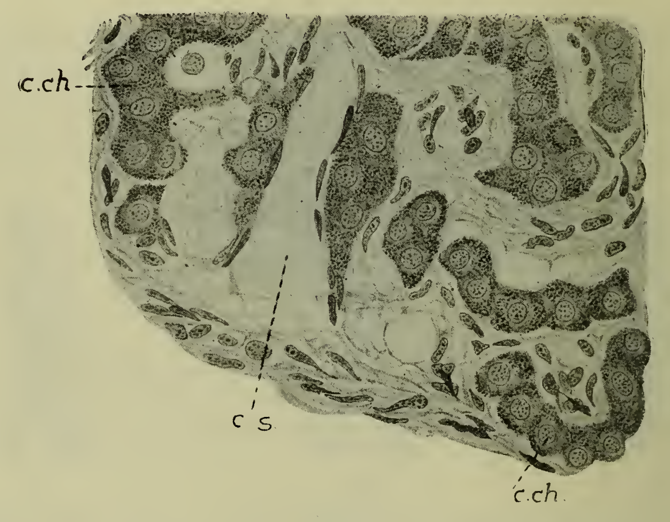


Fig. 40.
Organe de Zuckerkandl chez le nouveau-né, d'après Pende.
C. Ch., Cellules chromaffines ; *C. S.*, Capillaire sanguin.

encore trouvé de taille normale chez des enfants de cinq à six ans et Pende l'a constaté de même chez un enfant de huit ans. Pour Focaccio, le paraganglion aortique subirait une involution graduelle comparable à celle du thymus.

Paraganglion cardiaque. — Wiesel et Wiessner ont découvert chez l'homme, plongé dans le tissu cellulo-adipeux qui enveloppe l'artère coronaire gauche, au niveau où cette artère contourne l'oreillette, un petit corpuscule gris-rougeâtre long de 10 à 15 mill., large de 3 à 4 mill.,

de forme cylindrique et ressemblant à un ganglion lymphatique. Après ablation du tissu graisseux qui l'entoure, on voit que cette formation désignée aujourd'hui sous le nom de paraganglion cardiaque est située parmi les branches du plexus cardiaque, au milieu des rameaux qui se rendent à l'oreillette et à l'auricule gauches.

Souvent, à la place d'un corpuscule unique, on peut rencontrer une série de nodules de taille beaucoup plus petite.

Au point de vue microscopique, le paraganglion cardiaque est constitué par des amas de cellules à réaction chromaffine nette.

Indépendamment du paraganglion cardiaque, TRINCI a décrit la présence de cellules et d'amas chromaffines dans le plexus nerveux sous-péricardique de l'homme. Enfin GOODHARDT a mis en évidence des éléments phéochromes parmi les fibres du nerf pneumogastrique.

Glande coccygienne de Luschka. — La glande coccygienne, découverte par LUSCHKA, en 1859, est un petit corpuscule gris-rougeâtre ou brun, situé en avant de la pointe du coccyx au milieu du tissu adipeux qui remplit la fossette formée par l'insertion des fibres du muscle releveur de l'anus sur la dernière vertèbre coccygienne. L'organe mesure en moyenne 4 mill. de long, 3 mill. de large, 2 1/2 mill. d'épaisseur. Il est comme suspendu par une sorte de petit pédoncule à la terminaison de l'artère sacrée-moyenne ; ce vaisseau et les artères sacrées latérales lui fournissent de nombreux rameaux excessivement grêles. Il reçoit enfin ses nerfs du ganglion coccygien et de l'anse formée par la réunion des deux cordons du sympathique.

Les recherches de SCHAPER, PALTAUF, KOHN, JACOBSON, WOLKER ont établi la grande analogie de structure qui existe entre la glande coccygienne et le corpuscule carotidien. En effet, l'examen microscopique montre que cette glande est constituée par des amas cellulaires arrondis ou allongés, séparés les uns des autres par un tissu connectif très dense. Les vaisseaux très abondants ont le caractère sinusoïdal, ils forment de vastes espaces sanguins tapissés par un endothélium continu.

Les cellules glandulaires, d'aspect nettement épithélial, sont ovalaires ou polygonales ; on les voit fréquemment se

grouper autour des capillaires sanguins dont elles ne sont séparées que par la paroi endothéliale du vaisseau. Cette sorte de systématisation périvasculaire des éléments de la glande coccygienne les rapproche encore des cellules de l'organe rétrocarotidien qui affectent ordinairement une semblable disposition.

En raison de ces analogies frappantes entre la glande carotidienne et la glande coccygienne, quelques auteurs comme Kohn, Schaper, pensent que l'on doit rattacher cette dernière formation aux organes paraganglionnaires. Toutefois, il faut bien avouer que jusqu'ici on n'a pu fournir aucune preuve de la chromaffinité de l'organe, et les recherches de Stoerk, de Schumaker, de Pende concordent toutes sur ce point que les cellules de la glande coccygienne ne renferment pas de granulations chromaffines.

Deuxième Partie.

Physiologie de l'Appareil surrénal.

Depuis 1856, époque à laquelle Brown-Séquard démontrant le premier l'importance vitale des capsules surrénales écrivait ainsi la première page d'un nouveau chapitre de physiologie, des recherches extrêmement nombreuses sont venues peu à peu préciser et compléter nos connaissances sur les fonctions de ces glandes.

Ce n'est pas dire que celles-ci nous soient toutes dévoilées : bien des points obscurs demeurent encore, bien des faits ne sont qu'hypothèses, mais on peut affirmer que les notions principales, les plus importantes, nous sont aujourd'hui parfaitement connues.

Le plan de notre étude s'imposait : après avoir montré que la destruction de l'appareil surrénal entraîne la mort, nous envisagerons successivement les diverses actions exercées par les extraits capsulaires sur les organes et les grandes fonctions de l'économie, sur la nutrition générale. Il y avait lieu de consacrer également quelques pages à l'étude de la physiologie des glandes surrénales accessoires, groupées en deux systèmes principaux, système

interrénal et système chromaffine, et dont l'anatomie nous a précédemment enseigné l'existence.

Nous envisagerons enfin le rôle de l'appareil surrénal dans la défense de l'organisme, les faits exposés dans ce dernier chapitre fournissant pour ainsi dire la solution des principaux problèmes posés dans le premier.

CHAPITRE I.

L'insuffisance surrénale expérimentale.

Sommaire. — Évolution générale de la question. — Effets de la surrénalectomie double. Variations du temps de survie suivant que l'opération est faite en un ou deux temps. — Les résultats contradictoires. Rôle des glandes accessoires. — Effets de la surrénalectomie unilatérale. L'hypertrophie compensatrice. — L'insuffisance surrénale par destruction lente des capsules. — Importance relative de la substance médullaire et de la substance corticale; destruction particulière de la médullaire, de la corticale. — Quantité de glande surrénale nécessaire pour maintenir la vie. — Conclusions générales.

Symptomatologie et lésions organiques dans l'insuffisance surrénale expérimentale. Tableau symptomatique général. Perturbations produites dans les grandes fonctions de l'organisme : appareil cardio-vasculaire, sang, système neuro-musculaire, appareil digestif, appareil respiratoire, glandes, troubles de la nutrition générale et du métabolisme.

Effets de la suppléance artificielle ou du rétablissement de la sécrétion surrénale : effets des injections d'extrait surrénal chez les animaux décapsulés ; les greffes des glandes surrénales.

C'est en 1855 qu'Addison, décrivant les manifestations principales du syndrome qui devait porter son nom, n'hésitait pas à en placer la cause dans l'altération fonctionnelle des capsules surrénales. Quelques mois plus tard, Brown-Séquard, publiant ses recherches sur les fonctions des capsules surrénales, établissait d'autre part que la destruction totale de ces glandes entraîne toujours la mort à plus ou moins brève échéance.

De telles conclusions, assignant à de si petits organes un rôle si considérable, essentiel à la vie, ne devaient pas être acceptées sans objections. En effet, bientôt Philipeaux, Gratiolet, Berrutti et Perusino, Harley, rapportent de

nombreux cas de survie après l'ablation totale des deux surrénales. Ils soutiennent que la mort des animaux, quand elle se produit, reconnaît comme cause non pas tant la suppression de glandes nécessaires que l'intervention de profondes lésions nerveuses et du shock opératoire. Martin-Magron, Berrutti et Perusino, Philipeaux, Harley, Chatelain, Schiff montrent que des animaux d'espèces diverses : lapins, chiens, chats, cobayes, souris et surtout rats, supportent sans trouble important et pendant des mois, l'ablation bilatérale des glandes surrénales.

Peu après, avec Nothnagel, Foa, Burg, Russo-Giliberti et Mattei, Tizzoni, Alezais et Arnaud s'efforcent de reproduire les symptômes principaux de la maladie d'Addison, en provoquant au niveau des capsules des altérations, des irritations, telles que traumatismes, broyage, curettage, etc. Parmi ces travaux, doivent être retenus ceux de Tizzoni, puis de Stilling qui, les premiers, mettent nettement en évidence la production d'une hypertrophie surrénale compensatrice ; celle-ci peut se manifester au niveau de la seconde capsule dans le cas de capsulectomie unilatérale ou au niveau des capsules accessoires après ablation totale des deux glandes.

A ce moment (1891) paraît le premier travail d'Abelous et Langlois sur la destruction des surrénales chez la grenouille. Dès cette époque, les recherches suivent une voie nouvelle, la technique de la destruction capsulaire se perfectionne ; la notion de glandes accessoires s'affirme, et dans les expériences on n'omet plus d'en faire un examen attentif : ainsi est-il possible aux expérimentateurs de trouver la raison des divergences et des faits contradictoires.

EFFETS DE LA SURRÉNALECTOMIE.

Abelous et Langlois établissent que chez la grenouille, la destruction d'une capsule reste sans effet, tandis que l'ablation des deux entraîne toujours la mort, après deux jours en été et douze ou treize jours en hiver. Ces résultats sont confirmés par Albanèse, par Gourfein ; ce dernier auteur constate que si, chez le triton, la capsulectomie

double est mortelle en quelques jours, il suffit d'un reliquat de tissu glandulaire, gros comme une tête d'épingle, pour maintenir la vie de dix-huit jours à neuf semaines. Dès lors, ont été publiés de nombreux travaux sur les effets de la destruction des surrénales chez les divers animaux, sur la durée du temps de survie, et en particulier sur les variations qu'on peut observer lorsque la capsulectomie double est faite en deux temps.

La suppression simultanée des deux glandes surrénales entraîne la mort des animaux en un temps assez court, de quelques heures à quelques jours (Gourfein, Thiroloix, Hultgren et Anderson, Moore et Purinton, Strehl et Weiss, Matsoukis, Lucibelli, Parhon et Golstein, Moussu et le Play, etc...). Chez le cobaye, le lapin, Langlois observe une survie de 9 à 12 heures ; chez le chien, de 17 à 26 heures. Chez ce même animal, le temps de survie est, d'après de Dominicis, de 2 à 4 heures seulement; d'après Szymonovicz, en moyenne de 15 heures ; pour Thiroloix, de 25 à 40 heures; d'après Kudinzew, de 18 à 24 heures ; pour Soddu et Mariani, de un à deux jours ; d'après Moussu et le Play, de moins de 24 heures; pour Parhon et Golstein, de 9 à 18 heures. Strehl et Weiss, en 1901, ont établi, de façon systématique, la durée de la survie chez des animaux d'espèces diverses ; leurs résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Animaux opérés	Temps extrêmes de survie (en heures)
Chiens	de 22 à 138.
Chats	de 15 à 47.
Lapins	de 8 à 14.
Cobayes	de 4 à 9.
Rats	de 15 à 19.
Souris	de 8 à 13.
Hérisson	de 14.
Belette	de 21.
Grenouilles	de 22 à 45.

Ces résultats sont donc d'accord pour prouver que la capsulectomie double, en un temps, entraîne rapidement la mort. On doit signaler que la capsulectomie double pratiquée chez de tout jeunes animaux, encore allaités par la mère, n'entraîne en général la mort qu'au bout d'un temps plus long, variant de dix à quinze jours.

Si au lieu de faire immédiatement et en une seule fois l'ablation des deux surrénales, on pratique l'opération en deux temps et en laissant un intervalle assez long (de un mois par exemple) entre l'ablation de la première et l'ablation de la seconde capsule, on observe une survie qui peut dépasser légèrement celle observée après capsulectomie double en un temps. Ces faits ont été établis par les expériences de LANGLOIS, THIROLOIX, STREHL et WEISS, sur le chien ; de HULTGREN et ANDERSON, MOORE et PURINTON, STREHL et WEISS, sur le chat ; de STREHL et WEISS, sur le lapin, le cobaye ; de MOORE et PURINTON, sur la chèvre, etc.

A titre de comparaison, nous rapportons également quelques chiffres, notés par STREHL et WEISS, chez des animaux opérés dans ces conditions (en deux temps, à un intervalle de un mois :

Animaux opérés	Temps extrêmes de survie (en heures)
Chiens	de 109 à 124.
Chats	de 30 à 170.
Lapins	de 21 à 76.
Grenouilles	de 30 à 66.

Les résultats contradictoires. — Rôle des glandes accessoires. — Cependant, à ces travaux démontrant de façon manifeste que les glandes surrénales sont nécessaires et que leur suppression entraîne la mort, s'opposent un certain nombre de faits contradictoires découlant d'expériences paraissant parfaitement conduites.

C'est ainsi que PAL, après capsulectomie double chez le chien, observe la survie prolongée de ses animaux, pour les uns de deux à huit jours, pour un autre pendant plus de quatre mois et cependant, d'après l'auteur, au niveau du champ opératoire on ne put mettre en évidence aucune capsule accessoire. Un chien opéré par SANTI RINDONE survit trente-six jours. HULTGREN et ANDERSON concluent que des lapins subissant la capsulectomie en deux temps peuvent succomber après un intervalle assez long, après cinq à six jours et même après un mois. La durée de la survie pourrait même être plus longue encore d'après les recherches de KRICHTOPENKO, KAHN et STARKENSTEIN. KRICHTOPENKO, en 1906, pratiquant chez le lapin l'ablation

des capsules, en deux temps, avec intervalle de deux mois entre chaque intervention, constate la survie (pendant sept mois et plus) de trois animaux sur douze. Joignant à ces résultats l'observation d'un lapin privé de ses surrénales en une séance et ayant vécu un an sans capsules, KRICHTOPENKO en conclut que les glandes surrénales ne sont pas indispensables à la vie, au moins chez le lapin.

Ces observations, faites par des auteurs utilisant une technique précise, n'étaient pas les seules, puisqu'elles confirmaient les premières conclusions contradictoires de HARLEY, etc. D'autre part il était impossible de ne pas être frappé de la grande fréquence des cas de survie chez le rat après ablation des surrénales. En effet, pour répondre à l'objection que la résistance de ces animaux pouvait tenir à la présence de capsules accessoires, BOINET, pratiquant également l'ablation des corpuscules aberrants qu'il peut découvrir, constate que, dans ces conditions, sur douze rats, sept survivent, même plusieurs mois.

Aucun doute ne subsiste cependant aujourd'hui que la capsulectomie totale est la seule cause de la mort chez tous les animaux. La méthode opératoire permet d'écarter toute cause d'erreur, due à l'infection, à des lésions nerveuses, au shock, etc. A ce sujet, d'ailleurs, les expériences de BIEDL, faites sur des chiens, des chats, des lapins, sont particulièrement intéressantes : dans une première intervention, extirpant par la voie lombaire les glandes surrénales de la cavité abdominale il les insère, avec leur pédicule neurovasculaire intact, entre les muscles et la peau du dos de l'animal. Après un certain laps de temps, toute possibilité de traumatisme étant écartée, il suffit d'inciser la peau pour énucléer les capsules; dans ces conditions, les animaux, jusque là bien portants, succombèrent en un laps de temps de deux à quatre jours, lorsque les deux glandes furent supprimées. Seuls, deux lapins survécurent seize et vingt-huit jours ; on put découvrir chez eux l'existence de surrénales accessoires hypertrophiées, du volume d'un pois, situées au-dessous des veines rénales.

Ce sont, en effet, les glandules accessoires qui, par leur nombre plus ou moins considérable, par leur développement plus ou moins marqué, interviennent et modifient dans un sens ou dans un autre le résultat des expériences.

Si l'on envisage, par exemple, le cas particulier du rat chez

lequel la capsulectomie totale est loin d'être toujours mortelle, on constate, comme l'avait déjà démontré Langlois, l'abondance des capsules accessoires chez cet animal. On se trouve dans l'impossibilité, le plus souvent, de pratiquer une destruction de tout ce système ; Wiesel a établi ainsi que chez 50 °/₀ des rats environ, on peut trouver des corpuscules corticaux aberrants au niveau des testicules et notablement hypertrophiés après ablation unilatérale des glandes principales.

Par contre, chez le cobaye, Abelous et Langlois ont noté la rareté de ces glandules aberrantes ; A. Velich, chez cet animal, n'a trouvé sur cent cas que quatre fois à droite et une fois à gauche des surrénales accessoires. Après capsulectomie unilatérale, peut se produire une hypertrophie compensatrice de ces quelques glandules, mais elle est incapable de compenser l'insuffisance produite par l'ablation totale des deux glandes. La capsulectomie double est, en effet, toujours mortelle chez le cobaye.

Si l'on envisage les effets de l'ablation des surrénales chez les Poissons, on voit que, là également, les résultats contradictoires observés dépendent de l'état du système capsulaire aberrant.

Biedl a montré, dans des expériences sur les Squalides, chez les chiens de mer (Scyllium Cattulus et Scyllium canicula), que la mort survient huit à dix jours environ après ablation du système interrénal, lorsque celle-ci est complète ; par contre, dix poissons survécurent et chez eux existaient des lobules aberrants hypertrophiés. Chez les Rhagides, où la disposition anatomique est plus favorable pour l'extirpation totale, Biedl constate sur trente-deux poissons opérés (Torpedo marmorata, Torpedo ocellata, Raja batis, Raja clavata) la survie de cinq d'entre eux coïncidant avec la présence de corpuscules corticaux hypertrophiés. Par contre, chez les vingt-sept autres, l'ablation du système fut totale et la mort survint au bout de trois semaines au plus tard.

Ces résultats prouvent donc que l'extirpation du système cortical entraîne la mort chez les poissons. Ils ne sont pas en accord avec les expériences de Pettit, chez les poissons cartilagineux, et de Swale Vincent, chez les poissons osseux ; ces auteurs ont, en effet, observé dans ces conditions la survie pendant des mois entiers. Mais, d'après Biedl, cette

contradiction n'est qu'apparente, l'ablation des corpuscules ayant été faite incomplètement par ces auteurs : en effet, Giacomini a plus récemment montré qu'il existe chez ces poissons, en dehors du système cortical caudal détruit par les expérimentateurs, un système cortical cranial laissé intact, et assez important pour jouer un rôle de suppléance.

Effets de la surrénalectomie unilatérale. — L'hypertrophie compensatrice. — L'ablation d'une seule capsule ne produit, en général, aucun accident appréciable, elle n'est nullement mortelle pour l'animal. Ce fait avait été constaté par Stilling qui, de plus, établit que la glande restante augmente de volume, subit une véritable hypertrophie compensatrice.

Tous les auteurs sont d'accord au sujet de l'innocuité de la capsulectomie unilatérale : chez la grenouille, aucun phénomène ne se manifeste ; chez le cobaye et le lapin on peut constater quelquefois, pendant les jours suivants, un amaigrissement qui, le plus habituellement, ne persiste pas. Chez le chien, la perte de poids est plus fréquente ; dans certains cas on peut observer des phénomènes de dénutrition qui entraînent la mort au bout d'un temps assez long (Langlois). On a signalé également chez les animaux monocapsulectomisés l'apparition d'accidents nerveux éloignés, convulsions, mouvements toniques et cloniques (Tizzoni, Alezais et Arnaud, Langlois).

L'effet le plus intéressant que produit la capsulectomie unilatérale, réside en cette hypertrophie compensatrice qui peut se manifester non seulement au niveau de l'autre glande, mais également en des points divers où siègent des corpuscules corticaux aberrants, Comme Stilling l'a montré le premier, la capsule hypertrophiée peut atteindre un poids élevé : alors que chez le lapin ce poids est d'environ 0 gr. 10 par kilog, il peut osciller après ablation d'une surrénale de 0 gr. 17 à 0 gr. 43 par kilog. Ces faits ont été confirmés et étudiés tant au point de vue physiologique qu'histologique par nombre d'auteurs. On en trouvera l'exposé détaillé au chapitre des hypertrophies surrénales.

Insuffisance surrénale par destruction lente des capsules. — La suppression totale et brusque des capsules, si elle renseigne sur l'importance vitale de ces glandes,

produit des accidents rapides qu'il est difficile de comparer entièrement à ceux que l'on peut observer en pathologie humaine. On a donc essayé, de bonne heure, pour expliquer les phénomènes pathologiques, de tenter des destructions lentes et progressives de ces glandes.

Les procédés les plus divers ont été utilisés dans ce but : traumatismes, écrasements, sections incomplètes ; injections générales ou locales de substances toxiques, de toxines et de cultures microbiennes, de sérums cytotoxiques, préparés spécifiquement pour la surrénale, c'est-à-dire surrénotoxiques. Dans tous ces cas, des lésions plus ou moins profondes des capsules ont été produites ; beaucoup sont identiques à celles qu'on rencontre chez l'homme au cours des infections et des intoxications (Roger, Charrin, Langlois, Pettit, Oppenheim et Loeper, Bernard et Bigart, etc.). Les injections locales d'alcool, d'acide chromique, de chlorure de zinc, faites par Oppenheim et Loeper, entraînent des accidents généraux rapides, la mort survenant en deux ou trois jours. Par injections d'extraits éthérés ou chloroformiques de bacilles tuberculeux dans les surrénales, ces auteurs ont, par contre, observé chez les animaux une évolution plus lente des phénomènes, un amaigrissement considérable, de l'asthénie, de la diarrhée, la mort survenant vers le quinzième ou vingtième jour.

De Vecchi avait obtenu, dans les mêmes conditions, des résultats identiques. Pende, après surrénalectomie unilatérale et injection au bout de vingt à trente jours d'acide arsénieux dans la glande restée en place, a pu observer une insuffisance surrénale lente, les animaux ne succombant qu'au bout de un mois environ. La ligature des veines surrénales (Torrini, Martinotti), l'énervation de la glande (Pellegrino) entraînent des lésions profondes, la nécrose du parenchyme et au bout d'un temps plus ou moins long la mort des animaux. Moussu et le Play ont vu également leurs animaux succomber après injection de chlorure de zinc dans les capsules, après broyage sur place des glandes, ou après suppression de leurs connexions vasculaires et nerveuses.

Une mention spéciale doit être faite des effets produits par l'injection de sérum surrénotoxique. Bernard et Bigart ont préparé, par l'injection d'une macération de surrénales de cobaye à des canards, un sérum de cet animal qui tuait

les cobayes en produisant des lésions destructives profondes des surrénales. Ils ont observé après injection de ce sérum et suivant la dose, la paresse, la tendance à l'immobilité, l'anoréxie, l'amaigrissement rapide, la mort survenant au bout d'un temps variant de quelques heures à douze jours, YATES, SARTIRANA, GILDERSLEEVE, VAN CALCAR, SCHUELZE, RITCHIE et plus récemment encore BOGOMOLEZ ont poursuivi des recherches à ce sujet et ont, pour la plupart, observé des faits analogues.

Importance relative de la substance médullaire et de la substance corticale. — Dans l'étude précédente, nous avons vu que la destruction ou l'ablation des capsules surrénales, en masse, entraîne la mort. Quelle part revient dans la production des accidents à chacune des substances qui composent la glande, substance corticale et substance médullaire.

Les extraits surrénaux possèdent plusieurs propriétés dont la principale, la mieux connue et la plus manifeste, est l'action hypertensive qu'ils exercent lorsqu'on les fait pénétrer dans la circulation générale. Or, on sait que la substance à laquelle est due cet effet cardio-vasculaire est sécrétée par la substance médullaire ou, tout au moins, se trouve en abondance dans les extraits provenant uniquement de cette partie de la glande.

D'autre part, chez les animaux acapsulés, apparaissent des troubles tels que hypotension artérielle, tachycardie, asthénie, faiblesse musculaire, symptômes qui sont justement l'opposé des effets que peut produire l'injection d'extrait médullaire ou d'adrénaline. Ces faits ont engagé à conclure que les animaux ne survivent pas à la capsulectomie, parce que manque à leur organisme la substance sécrétée par la médullaire.

Les résultats de plusieurs expériences peuvent, d'ailleurs, être interprétés en faveur du rôle de première importance joué par cette portion de la glande. VASSALE et ZANFROGNINI ont montré que, si chez le lapin et le chat on enlève la substance médullaire en laissant intacte la corticale, les animaux meurent rapidement, comme après la capsulectomie totale. Si, au contraire, on laisse persister quelques fragments médullaires, les animaux ne succombent qu'au bout de quelques semaines, dans un état de cachexie plus

ou moins avancé. Ces faits ont été confirmés par CIUFFI. M. et Mme CHRISTIANI ont vu également que chez le rat il suffit de traces de médullaire pour maintenir la vie, alors que de plus volumineux reliquats de corticale, sans médullaire, n'empêchent pas la mort.

Par contre, divers auteurs considèrent que la substance médullaire n'a qu'une importance secondaire ; ils estiment qu'à la corticale est dévolu le rôle principal. Pour PENDE, dans l'hypothèse où la destruction totale de la substance médullaire des capsules serait incompatible avec la survie, on ne s'expliquerait pas pourquoi la mort survient chez des Mammifères comme le lapin et le chat. En effet, ces animaux possèdent un système chromaffine accessoire très développé et cependant, d'après VASSALE et ZANFROGNINI, des fragments de médullaire suffiraient à empêcher l'éclosion des accidents mortels. Chez les Amphibiens, la masse du tissu chromaffine extra-surrénal par rapport à celui que contiennent les capsules, est considérable ; or, la grenouille, le triton, succombent après capsulectomie double.

BIEDL soutient la même opinion, qu'il appuie de faits expérimentaux. D'après lui, la quantité de tissu surrénalien permettant la survie chez le lapin, le chien, peut être de $\frac{1}{8}$ de la glande totale, à condition que la portion restante soit essentiellement composée de substance corticale. D'autre part, chez plusieurs animaux ayant survécu à la capsulectomie double, il trouve des glandules accessoires hypertrophiées, composées uniquement de substance corticale. Enfin, d'une série d'expériences, il conclut que la destruction de la substance médullaire avec conservation de la corticale permet la survie, tandis que la mort se produit quand, la médullaire étant intacte, la corticale est supprimée.

PENDE a montré que si on énerve la glande surrénale on entraîne l'atrophie totale de la médullaire, la corticale ne subissant de ce fait que des altérations minimes. Pratiquant chez des chats la capsulectomie unilatérale et ultérieurement l'énervation de la glande restée en place, PENDE observe la survie des animaux. Au bout de six mois, supprimant également cette capsule, il voit les chats succomber. Or, l'examen histologique des surrénales énervées démontra toujours l'atrophie de la médullaire et l'état

presque normal de la corticale. C'est la preuve que dans ces cas la survie était due à la présence de la corticale seule.

On doit mentionner enfin, des recherches poursuivies suivant une méthode différente des précédentes. Etant donnée la spécificité des sérums cytotoxiques, Levi della Vida a pensé pouvoir détruire la médullaire ou la corticale séparément, par un sérum préparé spécialement contre chacune des portions de la glande, sérums médullotoxique et corticotoxique. Il aurait pu produire la mort des animaux et des lésions de la médullaire par injections du premier de ces sérums ; par contre, le sérum corticotoxique n'aurait entraîné l'apparition d'aucun phénomène pathologique. Ces recherches n'ont pu être confirmées par Foa, Segale, Abbott.

Ces faits expérimentaux doivent être retenus ; sans doute, étant donnée l'importance des conclusions qui en découlent, faut-il attendre de nouvelles observations confirmatives pour juger définitivement du rôle de chacune des parties constitutives de la glande surrénale. Mais il y aura lieu désormais de réunir à ce sujet des documents, tout particulièrement en pathologie humaine. A ce point de vue, l'étude de plusieurs observations d'insuffisance surrénale, de syndrome d'Addison, nous a permis de noter dans certains cas la coexistence de profondes altérations corticales de la surrénale, la médullaire ayant gardé par contre une structure relativement normale.

Une conclusion s'impose donc : ne pas considérer dans la surrénale, comme on a aujourd'hui trop tendance à le faire, une portion principale, essentielle, seule importante, la substance médullaire, en reléguant au second plan la portion restante, la corticale. Les travaux les plus récents en anatomie, en physiologie et en pathologie prouvent en effet que ces parties de la glande sont utiles toutes deux pour le rôle particulier qu'elles jouent chacune dans la fonction surrénale.

Quantité de glande surrénale nécessaire à la vie. — La quantité de tissu capsulaire nécessaire pour maintenir les animaux en vie, bien que variable suivant les individus, a été déterminée par un certain nombre d'auteurs.

Langlois, par exemple, estime qu'il suffit de 1/6 à 1/11 du poids total des deux glandes pour assurer la survie chez

le chien, en l'absence de capsule accessoire. Biedl constate que des chats, des lapins, des chiens ne présentent pas d'accidents quand on laisse persister le quart environ d'une capsule, c'est-à-dire le 1/8 des glandes en totalité. H. et A. Christiani concluent que chez le rat le quart du tissu surrénal est nécessaire.

Ces chiffres sont d'ailleurs très approximatifs ; on doit, en effet, tenir compte dans ces évaluations non seulement des variations individuelles, mais également du degré d'activité fonctionnelle du fragment laissé en place, de l'intervention fréquente des glandules accessoires. On a constaté maintes fois, par exemple, qu'après capsulectomie double, un ou deux nodules, provenant du tissu capsulaire accessoire, du volume d'un pois, suffisaient à assurer la vie chez le lapin, le chat.

Les chiffres mesurant la quantité de tissu glandulaire à laisser en place doivent donc être considérés, moins pour eux-mêmes, que comme une indication générale, prouvant combien minime est la quantité de tissu surrénalien nécessaire à l'organisme.

Conclusions générales.

1. L'ablation ou la destruction d'une seule capsule ne produit, en général, aucun accident. Mais l'hypertrophie de la glande laissée en place ou de corpuscules du système surrénal accessoire, démontre que l'innocuité de cette intervention est due essentiellement à l'activité vicariante, à l'effort compensateur des autres éléments glandulaires surrénaliens.

2. L'ablation simultanée des deux surrénales entraîne la mort chez toutes les espèces animales, dans un délai assez court, variant de quelques heures à quelques jours. Il est démontré de façon certaine que la mort n'est pas due à la gravité de l'opération en elle-même ; elle reconnaît uniquement comme cause la suppression de ces glandes, importantes et indispensables pour la vie.

3. La mort survient, en général, plus tardivement lorsque les capsules surrénales sont détruites en deux temps, à un intervalle assez long. Cette survie s'explique

par le fait que l'hypertrophie des glandes accessoires a le temps de se produire dans l'intervalle des opérations. Si, le plus souvent, ces glandules hypertrophiées ne peuvent accomplir leur rôle vicariant que pendant quelques jours, dans certains cas, assez rares, leur activité compensatrice est cependant suffisante pour entraîner une survie prolongée et même indéfinie.

4. Les faits exceptionnels de survie après capsulectomie totale en un temps s'expliquent soit par une erreur opératoire, soit par des dispositions anatomiques particulières. Leur fréquence est, en effet, directement en rapport avec le degré de développement du système surrénal accessoire chez les diverses espèces animales, nulle chez le cobaye, rare chez le chien et le chat, plus souvent observée chez le lapin et surtout chez le rat.

5. Les recherches poursuivies sur la quantité de parenchyme glandulaire nécessaire pour maintenir la vie, rendent compte des effets produits par la suppression plus ou moins complète des formations surrénaliennes de l'organisme, la survie des animaux se trouvant, en dernière analyse, directement en rapport avec le degré, l'étendue de la destruction.

SYMPTOMATOLOGIE ET LÉSIONS ORGANIQUES DANS L'INSUFFISANCE SURRÉNALE EXPÉRIMENTALE.

La symptomatologie de l'insuffisance surrénale expérimentale est assez complexe. La mort rapide, après capsulectomie double, ne permettant pas, en général, de suivre longuement l'évolution des accidents, on se trouve le plus souvent dans l'impossibilité de pratiquer une série de recherches cependant intéressantes, sur les échanges, le métabolisme général des animaux décapsulés. Grâce à des procédés techniques variés, soit par surrénalectomie en deux temps, soit par destruction lente de la glande, on est arrivé à prolonger le temps de survie, et on a pu voir ainsi

se dérouler successivement les différentes phases qui caractérisent les symptômes aigu et subaigu de l'insuffisance surrénale expérimentale.

Tableau symptomatique général. — S'il est un certain nombre de symptômes qui toujours se manifestent, cependant on doit remarquer que le tableau symptomatique n'est pas dans tous les cas identique, uniforme. Il peut, en effet, subir des variations en rapport avec la résistance et le mode réactionnel propres à chaque organisme, avec la méthode opératoire suivie, avec les conditions dans lesquelles est placé l'animal opéré, avec la durée de la survie, etc. Pour être complète, une description d'ensemble de ce tableau général des accidents est donc nécessairement un peu artificielle.

Lorsque immédiatement après la capsulectomie se produisent des troubles graves, on peut conclure qu'ils sont dus à l'opération elle-même. En effet, si l'intervention a été bien conduite, il existe toujours avant l'éclosion des symptômes d'insuffisance surrénale une période plus ou moins longue pendant laquelle l'animal semble normal ou presque normal. Biedl, par exemple, en suivant la technique dont nous avons antérieurement parlé et grâce à laquelle le schock opératoire est réduit au minimum, a pu constater que, pendant près de deux jours après l'opération, ses chiens décapsulés ne se distinguaient en rien des témoins.

A cette première période, fait suite une seconde dans laquelle les phénomènes morbides se manifestent : ils sont caractérisés surtout par l'aspect général de l'animal qui paraît triste et reste couché, par la diminution très notable de la faim. Puis, rapidement, ces symptômes s'accentuent : forcé à se mouvoir, l'opéré se fatigue vite, sa démarche est incertaine ; la prostration, l'apathie ne tardent pas à se transformer en une véritable adynamie. L'animal refuse sa nourriture, des vomissements, de la diarrhée même peuvent se produire. Bientôt, on note de la raideur ou au contraire un certain degré de paralysie flasque des membres postérieurs. L'aspect d'un chien décapsulé est à ce moment très particulier : couché souvent dans une position d'extension, les pattes entièrement allongées, le ventre touchant

le sol, il semble pour ainsi dire paralysé. La température s'abaisse, la respiration est dyspnéique, les pulsations artérielles à peine perceptibles sont accélérées. Dans une période ultime, tous ces phénomènes s'accentuent encore ; cependant les mouvements respiratoires peuvent, de rapides qu'ils étaient, devenir lents et profonds. Parfois, on constate des réactions exagérées sous l'influence des excitations sensitives, des contractions musculaires spontanées et plus rarement des convulsions.

Tel est le tableau de l'insuffisance surrénale chez les *Mammifères* et plus particulièrement chez le chien. Chez les *Amphibiens* comme chez les *Poissons* des accidents comparables se manifestent.

Immédiatement après la surrénalectomie double, la grenouille ne présente aucun trouble : elle saute et réagit avec sa vivacité habituelle ; ce n'est guère en effet qu'entre la vingt-quatrième et la trentième heure que les symptômes suivants apparaissent : d'abord une sorte d'apathie, de paresse à se mouvoir quand on excite l'animal. Mis dans l'eau. après quelques mouvements de natation, il se laisse tomber au fond du vase, et tarde à remonter à la surface. L'incoordination et la fatigue se produisent et s'accentuent d'abord dans les pattes postérieures, puis dans les membres antérieurs ; bientôt les excitations les plus douloureuses n'entraînent plus aucun mouvement réactionnel ; la respiration se relentit, la pupille se rétrécit, les contractions cardiaques sont faibles et rares, et l'animal meurt. Si, au lieu de laisser la grenouille au repos après l'opération, on l'irrite de façon à provoquer de fréquents mouvements, on remarque que la paralysie s'installe plus vite et que la longueur de la survie se trouve notablement diminuée.

Chez les poissons, chez la torpille par exemple, les phénomènes morbides n'apparaissent que sept à huit jours après l'opération. Les mouvements de natation deviennent de plus en plus rares, l'animal ne réagissant qu'à peine aux incitations, restant au fond du bassin ; la mort ne se produit guère avant la fin de la troisième semaine.

Ce sont là, en somme, chez les mammifères du moins, des accidents dont l'évolution est rapide.

C'est pourquoi s'il est possible, après destruction plus ou moins complète d'autres glandes telles que la thyroïde, d'étudier les modifications survenues dans la nutrition

générale, dans la croissance, etc., il n'en va plus de même, comme nous l'avons dit déjà, pour la surrénale. Malgré des recherches nombreuses tentées dans ce sens on n'est pas arrivé, en effet, à produire une insuffisance surrénale chronique permettant une survie d'assez longue durée. Cependant, mention doit être faite des observations de Pende ; chez des animaux ayant survécu de quinze jours à un mois après destruction des surrénales, il put constater un amaigrissement progressif, la chute des poils, la pâleur des muqueuses, une asthénie progressive, des accès d'irascibilité et d'apathie. Au bout de trente jours, la croissance de jeunes chats décapsulés était égale à celle des témoins.

L'importance des perturbations que la destruction des capsules surrénales entraîne dans les grandes fonctions de l'organisme nécessite une étude particulière de chacune d'entre elles.

a) **Appareil cardio-vasculaire.** — L'action remarquable qu'exerçent les extraits surrénaux sur la circulation laisse entrevoir l'importance des troubles cardio-vasculaires qu'il est possible d'observer au cours de l'insuffisance surrénale expérimentale. Boruttau, Moore et Purinton ont constaté après surrénalectomie double une hypotension artérielle manifeste. Si, chez un animal ayant subi l'ablation d'une capsule, on comprime la veine efférente de l'autre glande, on peut voir, comme l'ont montré Strehl et Weiss, la pression sanguine s'abaisser de 20 à 30 mill. ; le rétablissement de la circulation veineuse entraîne un relèvement de la tension qui atteint à nouveau son chiffre normal. Récemment, Gautrelet et Thomas ont vérifié l'existence de cette basse pression consécutive à la surrénalectomie, et ils ont établi de plus que le sang d'un animal décapsulé, mort de son insuffisance surrénale, est doué de propriétés hypotensives car, injecté à un animal normal, il produit une chute importante de la pression sanguine.

Le cœur est en général accéléré, quelquefois arythmique ; par exemple, battant chez le chien 90 à 110 fois par minute, il peut atteindre 180, 200 pulsations et même plus dans le même temps.

b) **Sang.** — Les éléments du sang ne semblent pas présenter, qualitativement ou quantitativement, de modification importante. Pour les uns, le chiffre des globules rouges et des leucocytes, le taux de l'hémoglobine ne subissent pas de variation (Hultgren et Anderson); pour d'autres, il y aurait une légère anémie (Boinet, Pende). Szymonowicz, et surtout Oppenheim et Loeper ont noté au contraire un certain degré d'hyperglobulie qu'ils ont, d'ailleurs, également constaté chez l'homme dans plusieurs cas de maladie d'Addison.

Brown-Séquard, Marino Zucco, puis Boinet, ont rencontré dans le sang des granulations pigmentaires.

Plus importantes sont les modifications biologiques du sang des animaux décapsulés. Injecté à des animaux normaux, il ne produit que des troubles légers et passagers, et par contre diminue notablement la survie des animaux privés de leurs capsules. Cette toxicité du sang, mise en évidence par Brown-Séquard, fut également constatée par Abelous et Langlois, par Marino Zucco, puis par Boinet et Mariani. On ne sait rien de précis sur la nature et l'origine des poisons qui se trouvent en circulation après surrénalectomie, mais il faut remarquer que le sang n'est pas seul à jouir de ces propriétés toxiques. Abelous et Langlois ont établi que les extraits musculaires provoquent des paralysies chez les animaux décapsulés ; Boinet a constaté que les extraits d'organes provenant d'animaux privés de leurs capsules jouissent également de propriétés toxiques. Enfin, on doit rapprocher de ces faits les résultats des recherches de Gourfein : d'après cet auteur, il existe dans les surrénales des animaux normaux, et dans le sang et les tissus des animaux décapsulés, des substances toxiques, solubles dans l'alcool, provoquant après injection des symptômes analogues à ceux qui se manifestent après surrénalectomie. La toxicité générale des humeurs et des tissus des animaux décapsulés serait due, en somme, à la présence de substances détruites normalement par les glandes surrénales. On en arrive ainsi à penser que les accidents de l'insuffisance surrénale sont consécutifs à une véritable intoxication de l'organisme ; une preuve en faveur de cette manière de voir est encore fournie par l'expérience suivante, due à Brown-Séquard.

Si l'on soustrait une certaine quantité de sang (et par conséquent de produits toxiques) à des cobayes décapsulés,

et qu'on leur transfuse ensuite du sang normal, on constate une prolongation de leur survie. De même. Soddu a observé chez les animaux privés de capsules, une amélioration générale à la suite de saignées et d'injections de solutions salées isotoniques ; des expériences analogues avaient été tentées antérieurement par Langlois. Mariani, enfin, a constaté une augmentation notable de la toxicité urinaire, chez l'animal comme chez l'homme, au cours de l'insuffisance surrénale.

Ces faits expérimentaux, démontrant l'intoxication progressive de l'organisme après ablation des surrénales, plaident en faveur d'une fonction antitoxique exercée par ces glandes ; interprétés dans ce sens, ils ont constitué les premières bases de recherches ultérieures poursuivies dans cette même voie par Charrin et Langlois, Abelous, Oppenheim et Loeper, etc.

c) **Système neuro-musculaire.** — Sans nul doute l'asthénie est l'un des symptômes prédominants du syndrome d'insuffisance surrénale expérimentale. Cette asthénie, d'abord simple paresse de l'animal, peut rapidement se transformer en paralysie totale. Abelous et Langlois ont comparé cet état particulier à la curarisation, en se basant non seulement sur la similitude des manifestations morbides, mais également sur l'identité des réactions aux excitants électriques. Chez les animaux décapsulés, en effet, l'excitabilité indirecte du muscle par l'intermédiaire du nerf est supprimée, alors que l'excitabilité directe du muscle persiste. Langlois a montré l'action curarisante remarquable du sang d'animal acapsulé chez un autre animal lui aussi privé de capsules ; par contre, dans un organisme normal, les surrénales fonctionnant suffisamment sont capables de neutraliser les poisons contenus dans le sang injecté, et rien ne se produit. Gourfein, Hultgren et Anderson, Biedl, n'ont pu confirmer ces résultats, ni chez la grenouille, ni chez les animaux à sang chaud.

Il n'en reste pas moins bien établi que les animaux décapsulés ont une prédisposition véritablement remarquable à la fatigue (Albanèse). Cette fatigue rapide, bien mise en évidence par les courbes ergographiques, s'accompagne d'une notable diminution du travail et du rendement musculaire qui peut n'être, d'après Radwanska, que le

dixième de la normale. L'injection d'adrénaline peut faire récupérer passagèrement une partie de la puissance du muscle. Rappelons enfin que la survie des animaux décapsulés est notablement diminuée lorsqu'on les soumet à des exercices, à des mouvements, fait qui constitue encore une preuve en faveur de l'intoxication générale de l'organisme par les poisons musculaires que détruiraient normalement les glandes surrénales.

La structure des muscles chez les animaux décapsulés est le plus souvent normale.

Certaines manifestations nerveuses peuvent se produire chez les animaux privés de capsules, nous les avons déjà signalées. Elles sont très variables : mouvements cloniques, toniques, exagération des réactions, convulsions, parésies, et même paralysies.

Récemment, Gautrelet et Thomas, d'une série de recherches sur l'état physiologique du système nerveux après capsulectomie double, ont conclu qu'il existait une véritable hypoexcitabilité du sympathique et une hyperexcitabilité du système nerveux central présidant à la vie organique. Après ablation totale des surrénales, disent ces auteurs, les vaso-moteurs de l'oreille réagissent peu ou point chez le lapin, la mydriase est obtenue avec moins de facilité que normalement par excitation du sympathique au cou, l'excitation du bout céphalique du nerf de Cyon n'entraîne aucune baisse de pression. On n'observe plus les variations de pression caractéristiques en excitant le splanchnique, et on ne constate pas d'effet vaso-moteur à la suite de l'excitation du bout central du sciatique. Enfin, les animaux n'ont plus de polypnée réflexe.

Pour Gautrelet et Thomas, cette hypoexcitabilité du sympathique s'accompagne d'une hyperexcitabilité du système nerveux central : dans les deux ou trois premières heures qui suivent la double capsulectomie, le cœur prend l'aspect atropiné, son rythme est rapide, son amplitude faible ; l'excitation du bout périphérique d'un nerf vague sectionné est, dès la première demi-heure qui suit l'ablation, inefficace pour produire l'arrêt du cœur, contrairement à ce qui a lieu avant toute décapsulation. Au contraire, l'excitabilité du pneumogastrique intact non sectionné est, non pas diminuée, mais toujours accrue. Ces expériences, d'après Gautrelet et Thomas, mettraient en relief l'hyperexcitabi-

lité du système nerveux central végétatif car « le vague intact produit plus aisément l'arrêt du cœur, tandis que le bout périphérique du vague sectionné ne peut ralentir que difficilement le rythme cardiaque, n'étant plus apte, par le fait de sa séparation d'avec le neurone trophique, à recouvrer le regain d'excitabilité qui lui permettait de vaincre les résistances sympathiques ganglionnaires ». Ces constatations ont conduit Gautrelet et Thomas à rattacher l'opposition observée entre le système sympathique et le système nerveux central, après surrénalectomie, à l'antagonisme établi par Falta, Eppinger et Hess entre le système sympathique et le système autonome.

On a signalé, à la suite de l'ablation des capsules, la présence d'altérations particulières du système nerveux central. Tizzoni a obtenu, dans certains cas, des hémorragies médullaires, bulbaires, dans d'autres la dégénérescence des cordons postérieurs.... ; on a également décelé des lésions du plexus cœliaque, des nerfs périphériques. Ettlinger et Nageotte, puis Donetti ont décrit dans la moelle, le cerveau, le cervelet, un état fissuraire particulier des cellules. Clopatt a, lui aussi, constaté la présence de foyers hémorragiques, la destruction de troncs nerveux.... Boinet, chez les rats décapsulés, a noté des lésions inconstantes de la moelle, du sympathique.

Plus récemment, Cioffi a trouvé des foyers hémorragiques dans la moelle, le cervelet. Cependant ces constatations n'ont pas été vérifiées par tous les auteurs ; Stilling, Pende, par exemple, n'ont pu les déceler. On a objecté, d'ailleurs, que ces lésions nerveuses inconstantes peuvent être produites, pour certaines d'entre elles tout au moins, par l'intervention opératoire. Quoiqu'il en soit, il y a lieu, semble-t-il, de tenir compte de leur fréquence relative : observées chez les animaux, elles méritent d'être rapprochées des altérations du système nerveux signalées chez l'homme au cours de l'insuffisance surrénale. Enfin, elles peuvent nous aider à éclairer la pathogénie des troubles encéphalopathiques qu'on a vus, en clinique, se manifester de façon toute spéciale au cours des maladies des glandes surrénales (forme encéphalopathique de l'insuffisance surrénale).

d) **Appareil digestif.** — On peut voir apparaître chez les animaux décapsulés des troubles de la fonction

digestive, de l'anoréxie, de la diarrhée, des vomissements. On a signalé dans certains cas la production d'hémorragies, soit stomacales, soit plus souvent intestinales ; celles-ci sont dues à des lésions du tractus digestif, infiltration hémorragique diffuse du colon (Pende), et surtout, d'après les auteurs italiens Pende, Cioffi, Gibelli, à des ulcérations stomacales. Il s'agirait de véritables ulcères gastriques, ayant des caractères anatomiques voisins de ceux de l'ulcère de Cruveilhier, occupant la grande courbure, de forme irrégulièrement circulaire et intéressant surtout la muqueuse. Dans un cas de Pende, l'ulcère, localisé à la région pylorique, mesurait trois mill. de diamètre, et s'enfonçait dans la couche musculaire. Pour Cioffi, ces altérations de la paroi stomacale sont secondaires aux troubles du chimisme gastrique que produit l'irritation du sympathique ; d'après Pende, il faudrait y voir des lésions d'origine trophoneurotique.

e) **Appareil respiratoire.** — Si le rythme respiratoire peut être modifié déjà dans sa rapidité, accéléré au moment de l'apparition des phénomènes asthéniques, c'est surtout dans les dernières heures de la vie que surviennent des troubles réels, une véritable gêne respiratoire (Langlois). Gautrelet et Thomas ont constaté de plus que la décapsulation totale supprime chez l'animal le pouvoir de lutter contre la température extérieure par la polypnée ; d'après ces auteurs, dans ces mêmes conditions ne se manifesterait plus l'accélération respiratoire que provoque presque constamment l'injection intraveineuse d'adrénaline. D'après Attianasin et Gradinesco les échanges respiratoires après une très passagère augmentation, diminuent progressivement chez les animaux décapsulés.

f) **Organes et glandes à sécrétion interne.** — D'après les recherches, encore peu nombreuses, faites à ce sujet, le foie, le rein ne présenteraient pas de lésions particulières (Pende).

On peut constater un certain degré d'hyperplasie du tissu folliculaire de la rate ; cette hyperplasie existe également au niveau des diverses formations lymphatiques de l'organisme, follicules de l'intestin, ganglions, thymus. Cet état spécial lymphatico-thymique (Wiesel) a été

retrouvé à l'autopsie de sujets atteints de maladie d'Addison.

Le pancréas, après capsulectomie, présenterait peu de lésions ; cependant Pende a noté une diminution très nette de l'activité sécrétoire des îlots de Langerhans qui, pour la plupart, ont une structure caractéristique de la phase de repos.

Brown-Séquard, Boinet, ont signalé l'hypertrophie de la thyroïde que n'ont pas constaté Pende, Biedl. Valenzi, plus récemment, a mis en évidence chez les rats décapsulés des modifications structurales de cette glande, caractérisées surtout par la congestion, la diminution de la colloïde, l'état pycnotique de certains noyaux cellulaires ; ces altérations sont d'ailleurs passagères. Dans la maladie d'Addison on a signalé également l'hypertrophie (Boinet, Pansini et Bennenati) et l'atrophie thyroïdienne (Oppenheim et Loeper).

L'hypophyse semble réagir à la surrénalectomie : Boinet, Marenghi, Pende, ont noté l'augmentation des éléments glandulaires et des cellules chromophiles, la fréquence des karyokinèses. Chez l'homme, dans l'insuffisance surrénale, Oppenheim et Loeper, Pansini et Bennenati, Delille concluent à l'hypertrophie de la glande ; Thaon constate une légère exagération de la prolifération cellulaire, et Bittorf, un état anatomique presque normal de l'organe.

Cesa Bianchi a mis en évidence dans les ovaires de cobayes décapsulés des foyers de dégénérescence graisseuse, surtout abondants dans la zone médullaire alors que les follicules sont indemnes. Pende a trouvé, au contraire, des lésions des follicules qui sont petits et rares ; les cellules interstitielles sont plus nombreuses. Parhon et Golstein ont constaté une structure normale.

En somme, ces diverses altérations glandulaires ne présentent pas de spécificité réactionnelle très nette. Elles pourraient être interprétées comme lésions banales, secondaires à l'intoxication générale que produit l'insuffisance surrénale totale et rapide.

L'étude des formations surrénales aberrantes, a montré que, en général, les corpuscules chromaffines, la glande carotidienne, etc., ne réagissaient que peu ; par contre, on a relevé beaucoup plus souvent l'hypertrophie compensatrice de glandules accessoires, essentiellement constituées de substance corticale.

g) **Nutrition générale et métabolisme.** — Chez les animaux décapsulés se manifestent divers troubles de la nutrition et du métabolisme.

La température subit des modifications très importantes : elle commence à baisser 48 heures environ avant la mort des animaux, à ce moment même où s'accentue l'asthénie. La température rectale, de 39° peut tomber à 34° et même à 30°. Ce refroidissement de l'organisme des animaux privés de surrénales est plus rapide et plus marqué encore quand on les soumet au froid, car chez eux la régulation de la température se fait mal, du fait de troubles profonds du sytème nerveux (GAUTRELET et THOMAS).

L'amaigrissement, constaté surtout lorsque la survie a été de plusieurs jours, peut reconnaître comme cause, pour une part, l'insuffisance de l'alimentation. Mais l'absence des capsules paraît à elle seule capable d'intervenir pour produire ce trouble de la nutrition : après capsulectomie unilatérale, par exemple, l'alimentation se faisant normalement, on peut observer une période d'amaigrissement assez marqué. D'ailleurs les perturbations produites dans le métabolisme suffisent à expliquer cette perte de poids des animaux surrénalectomisés.

La croissance, nous l'avons dit, ne paraît pas troublée, autant qu'on peut en juger du moins pendant la courte période de la survie ; le squelette semble normal.

Cependant, VASSALE, chez une chienne ayant subi la surrénalectomie unilatérale à l'âge de deux mois, a constaté un léger retard du développement par rapport à la chienne témoin. Plus récemment, FERREIRA DE MIRA (1912), pratiquant chez des chiens et des chats très jeunes l'ablation d'une capsule, a vu les os de ces animaux présenter une longueur plus grande et une gracilité plus marquée que les os témoins.

BOSSI a prétendu que la capsulectomie unilatérale pouvait produire l'ostéomalacie chez les femelles pleines. Il a vu, par l'examen radiographique, s'établir une raréfaction osseuse en un laps de temps assez court. Ces expériences, qui doivent être rapprochées de l'opinion soutenue auparavant par STOELZNER et B. SALGE que le rachitisme serait dû à une insuffisance surrénale, n'ont été confirmées ni par SOLDA, ni par SILVESTRI et TOSSATI. GIBELLI, NOVAK, après fractures expérimentales des os, ont vu le cal se former

chez les chiens et les lapins décapsulés aussi vite que chez les animaux témoins.

Divers troubles de la pigmentation ont été observés chez les animaux surrénalectomisés : nous en réservons l'étude pour un chapitre ultérieur.

La question des échanges après ablation totale des glandes surrénales n'a pas été envisagée par beaucoup d'auteurs. Certains ont signalé une polyurie transitoire ; d'autres une augmentation de l'élimination phosphorée (Alezais et Arnaud), de l'indicanurie (Nothnagel).

D'après Hultgren et Anderson, le métabolisme des matières albuminoïdes n'est pas modifié par la capsulectomie ; par contre, selon Noel Paton, Segale, Mariani, Frisco et Fabozzi, on peut observer un ralentissement notable des échanges, une diminution du rapport de l'azote uréique à l'azote total. Par exemple, chez un chien de Mariani, le rapport azoturique étant égal à 80/00, tombe après capsulectomie unilatérale à 68, puis à 70 et à 72/00. La seconde capsule étant enlevée dix jours après, le rapport s'abaisse à 52, puis à 48/00, chiffre auquel il se maintient jusqu'à la mort de l'animal.

Le métabolisme des hydrates de carbone subit, lui aussi, des perturbations importantes. Nous croyons préférable d'envisager cette question avec les faits concernant la glycosurie adrénalique.

D'une façon générale, on peut dire que la suppression des capsules surrénales entraîne un ralentissement et même un arrêt (Attianasin et Gradinesco) des échanges entre le sang et les tissus ; l'injection d'adrénaline serait capable, pour un temps très court, d'influencer favorablement le métabolisme en réveillant les phénomènes d'oxydation.

EFFETS DE LA SUPPLÉANCE ARTIFICIELLE OU DU RÉTABLISSEMENT DE LA SÉCRÉTION SURRÉNALE.

L'ensemble des faits que nous venons d'exposer établit l'importance des capsules surrénales et montre que leur fonctionnement normal est nécessaire à l'organisme.

Comme on le verra, d'autres recherches, en complétant les connaissances acquises sur le rôle de ces glandes et sur celui d'autres formations glandulaires, tels que la thyroïde, l'hypophyse, ont contribué à introduire en physiologie, puis en pathologie, la notion générale de sécrétion interne, dans les organes appelés jadis glandes vasculaires sanguines.

La thérapeutique, elle aussi, n'a pas tardé à profiter de ces acquisitions.

C'est qu'en effet, on n'a pas cherché seulement, par l'expérimentation, à reproduire les syndromes surrénaux observés en clinique humaine ; on a tenté également de combattre l'insuffisance surrénale créée chez l'animal et tout au moins de prolonger la survie par une méthode thérapeutique appropriée.

Pour remplacer la sécrétion surrénale absente ou insuffisante, deux procédés s'offraient aux expérimentateurs : l'injection d'extraits et la transplantation, la greffe de capsules ou de fragments glandulaires. Ce sont les résultats des recherches poursuivies dans ces deux directions que nous allons successivement envisager.

Effets des injections d'extrait surrénal chez les animaux décapsulés. — D'une façon générale, on peut dire que les injections d'extrait surrénal sont incapables de prolonger longuement la survie des animaux surrénalectomisés.

Abelous et Langlois, utilisant des extraits aqueux ou glycérinés de capsules, n'observent aucun effet des injections chez les grenouilles décapsulées ; chez le cobaye et le lapin, la prolongation de la survie n'est pas nettement évidente, mais certains symptômes, en particulier les convulsions, s'atténuent manifestement. Brown-Séquard ne constate, lui aussi, qu'une amélioration passagère, portant sur quelques fonctions.

Hultgren et Anderson mettent en évidence, après injections d'extrait, la diminution de la faiblesse musculaire auparavant très marquée, l'atténuation des troubles thermiques, et quelquefois la suppression de l'hypothermie prémonitoire de la mort. Les troubles respiratoires peuvent s'amender, et la plupart des auteurs sont d'accord pour conclure que l'hypotension disparaît pour un temps après

injection d'extrait ou d'adrénaline ; la pression sanguine peut ainsi atteindre et quelquefois dépasser passagèrement son taux normal. Peut-être se produit-il une désintoxication toute fugitive de l'organisme sous l'influence de cette suppléance artificielle de la sécrétion surrénale ; Strehl et Weiss, à ce point de vue, ont noté que, additionné d'extrait surrénal, le sang des animaux décapsulés perdait de sa toxicité. Mariani a pu neutraliser le pouvoir hypotenseur du sérum de ces animaux par l'adjonction d'extrait de substance médullaire et, réciproquement, Ciuffo aurait vu ce sérum exercer une sorte d'action antagoniste vis-à-vis des effets toxiques de l'adrénaline.

Si, chez les animaux décapsulés, quelques symptômes sont favorablement influencés par l'injection d'extrait surrénal, l'évolution générale, fatalement mortelle, ne paraît pas enrayée. Langlois, chez le cobaye, a observé, par rapport aux témoins, une prolongation de la vie de 14 heures ; Hultgren et Anderson, chez le chat, de 24 heures, Strehl et Weiss de 9 heures ; Biedl n'a noté aucune différence appréciable. Par contre, Pende a obtenu des résultats plus encourageants ; chez des chats surrénalectomisés il voit la mort survenir du huitième au dixième jour, alors que chez ceux auxquels il injecte des extraits surrénaux, elle ne se produit qu'au bout de quinze jours.

Quoiqu'il èn soit, si quelques-uns de ces résultats ont contribué à établir la notion physiologique d'une « sécrétion interne » des glandes surrénales, on doit reconnaître cependant que la suppléance artificielle de cette sécrétion par des injections d'extrait est incapable d'une action réellement efficace et durable. Cette conclusion ne doit nullement surprendre ; elle se trouve au contraire en rapport avec ce que nous avons appris depuis à connaître du mécanisme d'action des extraits opothérapiques. Ceux-ci agissent peu, et tout au moins passagèrement, par compensation ou remplacement de la sécrétion glandulaire absente. Leur effet maximum s'exerce, en effet, indirectement, par l'intermédiaire de l'organe lui-même, dont ils constituent le stimulant sécréteur spécifique par excellence. On conçoit que, en l'absence des glandes chez des animaux surrénalectomisés, ce pouvoir stimulateur des substances excitantes (hormones) contenues dans les extraits ne puisse s'exercer, et que seule intervienne l'action compensatrice,

toute fugitive, due aux rares principes actifs contenus dans les quelques centimètres cubes d'extrait injecté.

En pareille question, la méthode des greffes constitue, sans nul doute, le procédé de choix, car par elle seule il est possible d'obtenir le rétablissement permanent d'une sécrétion glandulaire active.

Greffes des glandes surrénales. — Canalis, le premier, en 1887, chercha à greffer dans le rein des fragments de capsule surrénale : dans toutes ses expériences, les greffes subirent une atrophie nécrotique rapide, et, dans un cas seulement, il trouva quelques cellules encore intactes quinze jours après l'opération.

Langlois montra que si l'on insère dans le sac lymphatique dorsal d'une grenouille acapsulée des fragments de rein avec les capsules adhérentes, la survie est plus longue (du double) que celle de grenouilles dont on a simplement détruit les deux surrénales. Cependant, comme l'a fait remarquer cet auteur, les fragments glandulaires n'ayant contracté avec les tissus vivants aucune adhérence, il ne s'agit pas là d'une véritable greffe, l'absorption lente de la substance capsulaire ayant pu suffire à prolonger la vie des animaux.

Abelous parvint peu après à greffer, également sur des grenouilles, des capsules surrénales fixées dans la région iléo-cæcale. Il enregistre huit succès sur trente essais ; en effet, au bout de un mois, détruisant les capsules surrénales chez les grenouilles porteuses de greffes et chez des grenouilles témoins, il constate la mort de celles-ci, tandis que les premières survivent. Enfin la destruction des greffes entraîne à son tour la mort des grenouilles (mort rapide pour six, lente pour une septième, la huitième s'étant échappée).

Les recherches faites dans les années suivantes furent moins heureuses. Gourfein, Boinet, de Dominicis, Hultgren et Anderson, Strehl et Weiss n'obtiennent que des résultats peu nets, pour la plupart négatifs, puisqu'ils observent toujours dans un laps de temps plus ou moins long l'atrophie, la résorption de la greffe. Poll, étudiant surtout l'évolution structurale des fragments greffés, constate dans 42 °/₀ des cas environ la conservation d'une petite partie de la corticale, la médullaire disparaissant et se

trouvant remplacée par du tissu conjonctif. Enfin A. et H. Christiani, envisageant la greffe au double point de vue histologique et physiologique, établissent que les capsules surrénales du rat, transplantées soigneusement et entières dans la cavité abdominale, reprennent toujours, mais la substance corticale est la seule à se régénérer, la substance médullaire s'atrophiant au contraire complètement. Dans les greffes fractionnées, cette atrophie n'est pas toujours totale, car on peut suivre pendant quelque temps l'évolution de quelques groupes de cellules médullaires. Mais, en aucun cas, les greffes pratiquées de cette manière n'ont permis la survie des animaux après capsulectomie totale.

On peut dire que, dans cette première période de recherches, les résultats obtenus sont peu démonstratifs. Plus encourageants sont les essais tentés ensuite, à l'aide d'une technique un peu différente. Jusqu'alors, en effet, on avait cherché à greffer les fragments glandulaires surtout dans le tissu cellulaire sous-cutané, dans la paroi musculaire, dans la cavité abdominale, sur le péritoine : dans la suite, on s'efforce de les inclure dans un organe, suivant la méthode appliquée avec succès par Payr pour la greffe thyroïdienne.

Schmieden, transplantant une surrénale dans le rein, avait pu déjà conserver en vie un lapin après capsulectomie totale ; cependant la greffe ne persista pas au delà d'une année. Les capsules implantées dans le rein, dans la rate, par Parodi, ne subsistèrent également que pendant un temps assez court, et furent envahies par la sclérose.

Coenen, Kreidl, Biedl ne peuvent obtenir une reprise durable de leurs greffes. Moussu et Le Play établissent que les fragments capsulaires implantés sur la rate conservent une certaine activité, mais que celle-ci est restreinte et ne peut suppléer à l'absence de l'organe. Poussant plus loin l'analyse, ils voient que la substance corticale, assez résistante, ne s'altère sensiblement qu'au bout de plusieurs semaines (30 à 40 jours). La zone médullaire, au contraire, dégénère très rapidement et c'est là, pour ces auteurs, la cause des insuccès, la corticale étant, à elle seule, incapable d'empêcher la mort de l'animal acapsulé. En rapport avec ces constatations, cette atrophie précoce de la médullaire, signalons les études de Schiota ; recherchant la présence

de l'adrénaline dans les capsules greffées sur rein ou sur rate, il établit que dans une première période, ne durant guère que 48 heures, l'adrénaline y est nettement abondante mais que, ultérieurement, elle disparaît. Mentionnons enfin les recherches de Büsch et Van Bergen, et plus tard celles de Büsch, Léonard et Wright ; ces auteurs ont obtenu trois succès sur plus de soixante essais de greffe chez le lapin. Dans un cas, en particulier, l'animal résista parfaitement à la capsulectomie double (faite 102 jours après la greffe) et succomba après ablation du rein porte-greffe, ce fait constituant la preuve manifeste de la vitalité et de l'activité de la capsule transplantée.

Comme on le voit, au cours de cette seconde période, grâce à une technique déjà mieux réglée, il est possible de réunir quelques observations dans lesquelles la reprise de la greffe (chez les mammifères) est évidente. On peut croire, d'après les conclusions posées par les auteurs, que la corticale seule est capable de résister, de se régénérer ; la médullaire, dont la sécrétion est indispensable, n'ayant qu'une survie éphémère.

Mais, actuellement, les récentes recherches de Haberer et de Stoerk, grâce à la netteté des résultats obtenus, permettent d'envisager sous un jour nouveau cette question de la greffe surrénale. Ces auteurs ont, chez le chien, implanté dans le rein des surrénales ou des fragments de tissu capsulaire, possédant un pédicule vasculaire intact, et il semble que l'intégrité des vaisseaux ait joué un rôle important dans la reprise du tissu transplanté. En effet, on peut dire que dans 50 °/₀ des cas, Haberer et Stoerk ont obtenu des résultats positifs, c'est-à-dire une vitalité durable de la greffe mise en évidence anatomiquement et physiologiquement. L'évolution structurale de celle-ci est intéressante à suivre : dans les premiers jours après la transplantation, se produit une véritable régression de la glande ; seules les cellules entourant les vaisseaux restent en vie. C'est à leur niveau que dès la première semaine commence à se manifester ensuite une prolifération intense : le nouveau tissu surrénalien peut présenter une disposition normale, régulière, mais souvent se produisent des variations dans la structure de la moelle et de la corticale.

Quoiqu'il en soit, cinq mois environ après l'opération, on peut constater, au point de la greffe, l'existence d'une

glande surrénale, entièrement néoformée, dans laquelle l'ancien parenchyme a régressé, et peu à peu s'est trouvé étouffé. Cette glande nouvelle possède non seulement une substance corticale, mais également une substance médullaire : cette dernière peut donc survivre, se régénérer et

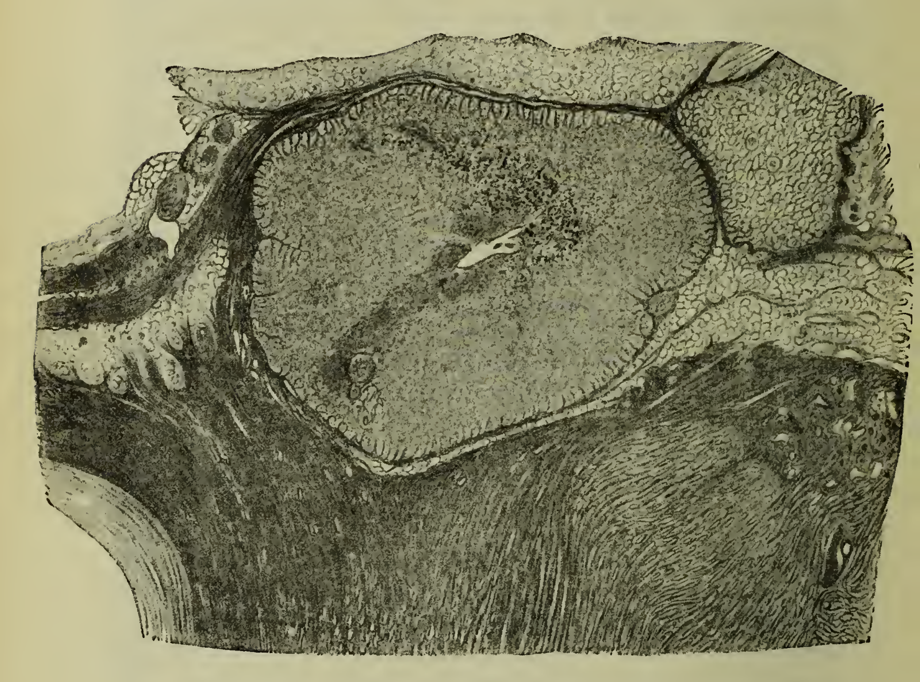


Fig. 41.
Capsule surrénale de chien, 78 jours après la greffe dans le parenchyme rénal (d'après v. HABERER). Gross. 8 : 1.

s'hypertrophier tout comme la corticale (fig. 41 et 42). Les méthodes histologiques ne sont pas les seules à mettre en évidence la vitalité et l'activité de la capsule greffée.

En effet, tous les animaux (50 %) chez lesquels il fut possible, dans la suite, de constater anatomiquement la reprise de la greffe, supportèrent sans incident la capsulectomie double ; plusieurs d'entre eux furent suivis pendant trois ans. L'ablation d'un rein porte-greffe (dans le cas de greffe bilatérale), n'entraîna chez eux aucun symptôme

morbide, la greffe du rein opposé étant suffisante et subissant même une véritable hypertrophie compensatrice.

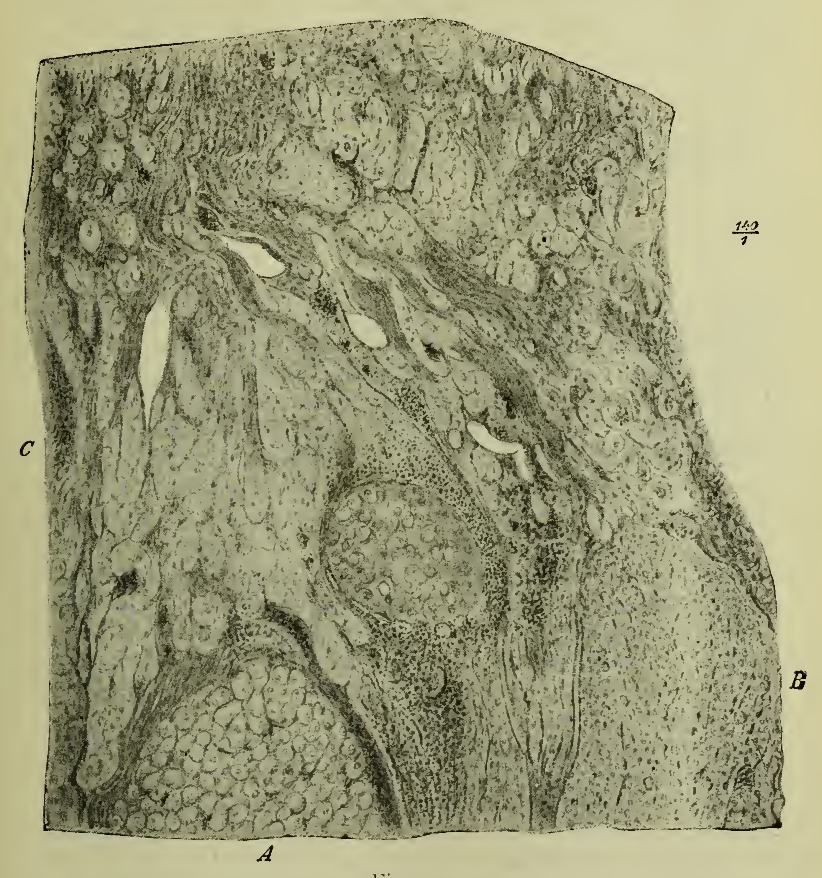


Fig. 42.
Un point de la figure précédente à un plus fort grossissement (140 : 1) (d'après v. HABERER).
A., Adénome cortical ; *B.*, Substance médullaire en hyperplasie ; *C.*, Portion corticale en voie de régression.

Enfin, et ce fait constitue la preuve de l'activité fonctionnelle de la surrénale néoformée, après l'ablation du second rein porte-greffe apparurent rapidement les accidents mortels, caractéristiques de l'insuffisance surrénale.

Ajoutons que l'activité fonctionnelle des surrénales greffées a été également établie par les méthodes utilisées pour la caractérisation de l'adrénaline dans les capsules : action manifeste des extraits sur la pression artérielle, sur l'œil énucléé de la grenouille, etc.

Ces recherches de Haberer et Stoerk, sur lesquelles nous nous sommes un peu étendus étant donné leur importance, prouvent donc de façon très nette qu'il est possible de greffer les glandes surrénales, et de combattre avec succès par cette méthode les effets mortels de l'insuffisance capsulaire totale.

Chez l'homme, les tentatives de greffe sont restées jusqu'ici très rares, les résultats thérapeutiques observés étant peu encourageants. Rappelons que Jaboulay, chez deux malades atteints de syndrome d'Addison n'obtint aucun effet de greffes de capsules surrénales de chien. Haberer tenta sans succès cette opération ; plus récemment, Busch et Wright implantèrent dans le testicule d'un addisonien de 35 ans les capsules surrénales d'un jeune porc. Pendant deux semaines une amélioration nette de l'état général se manifesta : augmentation de l'appétit, élévation de la pression artérielle, diminution de la pigmentation... Mais à ce moment les signes de l'insuffisance surrénale s'accentuèrent et le malade succomba rapidement. L'étude histologique de la greffe prouva que si certains fragments glandulaires avaient contracté des adhérences avec le testicule, la majeure partie de la glande était nécrosée.

En somme, quelques tentatives seulement ont été faites chez l'homme ; avec les recherches expérimentales de Haberer et Stoerk, comme on l'a vu, commence une nouvelle période dans laquelle le perfectionnement de la méthode opératoire rendra sans doute les succès de plus en plus nombreux, et on peut l'espérer, permettra en pathologie humaine l'utilisation pratique et féconde de la greffe surrénale.

CHAPITRE II

Les Extraits surrénaux. — Leurs effets généraux.

Sommaire. — Les extraits surrénaux : effets généraux que produit leur injection — Toxicité des extraits. — Variations de la toxicité en rapport avec la voie d'intoxication, la résistance individuelle des espèces animales, la composition et l'activité de l'extrait. — Toxicité relative de la corticale et de la médullaire. — Action physiologique principale qu'exerçent les extraits : propriétés cardio-vasculaires. — Mise en évidence d'une sécrétion interne des glandes surrénales : le sang efférent de la veine capsulaire : propriétés physiques, chimiques et physiologiques. — Conclusion.

Pour déceler les fonctions des glandes à sécrétion interne, deux méthodes principales sont utilisées par les physiologistes. De la première nous venons de parler : elle consiste à rechercher quels désordres entraîne dans l'organisme l'ablation ou la destruction plus ou moins rapide de la glande envisagée. Dans ce chapitre, nous étudierons les propriétés générales des extraits surrénaux ; c'est là un second procédé d'investigation dont les résultats, joints à d'autres faits expérimentaux, ont permis de mettre en évidence l'existence d'une sécrétion interne des capsules surrénales.

Toxicité des extraits surrénaux. — Pellacani d'abord, en 1879, puis Pellacani et Foa en 1883, montrèrent les premiers que les extraits capsulaires, injectés dans les veines, entraînent rapidement la mort, après quelques manifestations d'intoxication grave, dyspnée, évacuation des matières fécales, convulsions généralisées, dilatation pupillaire, arrêt respiratoire. L'injection sous-cutanée produit la mort à plus longue échéance, en quarante-huit heures environ.

Zuno et Di Mattei combattent peu après ces conclusions; mais, rapidement une série de travaux sont publiés qui prouvent l'exactitude des premiers faits découverts par Foa et Pellacani. Guarnieri, Marino Zucco et Dutto, en 1888, admettent que l'agent toxique à incriminer est la neurine; les frères Marino Zucco crurent, d'ailleurs, qu'il était possible dc reproduire la maladie d'Addison par injection de neurine. Cependant, Alezais et Arnaud, Tizzoni, soutiennent que les capsules, à l'état frais, ne renferment aucun principe toxique, celui-ci ne se développant qu'après la mort de l'animal ou pendant les manipulations nécessitées pour la préparation de l'extrait.

Oliver et Schäfer, injectant par voie hypodermique de fortes quantités d'extrait aqueux au chien, au cobaye, au chat, n'obtiennent aucun résultat évident. Cependant, chez ces animaux et surtout chez le lapin, des doses très élevées produisent la mort après quelques jours et même quelques heures.

Gluzinsky, après avoir étudié comparativement l'action de divers extraits, conclut que, de tous, c'est l'extrait surrénal qui possède la toxicité la plus forte. L'injection intraveineuse produit la mort en quelques minutes, l'injection sous-cutanée permet la survie ou n'est mortelle qu'à l'échéance de quelques jours.

Cependant Gourfein prétend n'avoir observé que des phénomènes asthéniques ou paralytiques après injection sous-cutanée d'extrait capsulaire. Caussade conclut également que les injections répétées d'extrait ne sont pas toxiques mais déterminent une hypertrophie des surrénales chez les animaux en expérience.

A la même époque, Dubois explique les divergences observées dans ces résultats en démontrant que les extraits peuvent varier de toxicité suivant leur mode de préparation, suivant l'état de l'animal sur lequel a été pris les capsules, la toxicité des glandes étant par exemple plus considérable lorsqu'elles proviennent d'animaux jeunes ou vivants en liberté, etc...

Cependant, avec Salvioli et Ressolini qui déterminent nettement la mort par injection intraveineuse d'extrait surrénal total et constatent que la substance médullaire est particulièrement toxique, et surtout avec Swale Vincent, les résultats des recherches se précisent.

Cet auteur, en effet, injectant des extraits capsulaires à des lapins et à des cobayes, constate que la respiration est troublée, qu'elle devient superficielle et dyspnéique ; les mouvements généraux sont diminués, la paralysie des membres postérieurs apparaît ; elle est bientôt suivie de celle des membres antérieurs. On observe des convulsions, des hémorragies buccales, nasales, des hématuries et enfin la mort. Swale Vincent établit que ces phénomènes sont plus accentués, plus rapides à se produire, avec des doses moindres quand l'injection au lieu d'être sous-cutanée est intra-péritonéale. Les extraits de substance médullaire possèdent une toxicité beaucoup plus considérable que les extraits corticaux ; il y a lieu enfin, de tenir compte, d'après cet auteur, des prédispositions individuelles de chaque animal. Hultgren et Anderson, Foa produisent la mort rapide du lapin par injection intraveineuse d'extrait capsulaire.

Oppenheim (1902), reprenant incidemment quelques-unes de ces expériences, établit que, s'il existe une grande variabilité dans le degré de toxicité des extraits, cette toxicité est très manifeste surtout lorsque les injections sont faites directement dans les veines. Mais, ajoute-t-il, la dose toxique dépasse de beaucoup la dose nécessaire à l'obtention des effets physiologiques.

C'est que, à cette époque, les recherches des physiologistes sont bien moins consacrées à l'étude de la toxicité générale des extraits capsulaires qu'à celle de leur action remarquable sur l'appareil cardio-vasculaire.

Quelques années auparavant, en effet, en 1895, Oliver et Schäfer en Angleterre, Cybulski et Scymonowicz à Cracovie, signalaient l'effet qu'exerce sur la pression sanguine l'extrait surrénal. Si on injecte, par voie veineuse, une certaine quantité d'extrait aqueux de glandes surrénales, on voit la pression artérielle s'élever rapidement, se maintenir un certain temps, assez court en général, à une grande hauteur, puis retomber ensuite à son niveau antérieur ou même au-dessous de celui-ci.

Depuis cette époque, des recherches extrêmement nombreuses, dues à Velich, Biedl, Fraenkel, Gottlieb, Langlois, Livon, etc., sont venues confirmer cette propriété remarquable des extraits surrénaux. On en trouvera plus loin l'étude complète.

Si nous avons résumé avec quelques détails la question des effets généraux et toxiques des extraits surrénaux, c'est pour montrer comment il est possible, aujourd'hui, d'accorder entre eux des résultats expérimentaux dont les conclusions sont, au premier abord, si opposées entre elles.

Les extraits capsulaires sont toxiques et, parmi les extraits d'autres glandes, ils se placent, à ce point de vue, au premier rang. Cette toxicité est variable, tout d'abord, suivant la voie par laquelle on fait pénétrer l'extrait dans l'organisme animal. Faible et même nulle si on recourt à l'ingestion, elle se manifeste déjà nettement lorsque l'injection est faite par voie sous-cutanée ; mais elle est maximale avec des doses faibles, par voie intraveineuse.

La toxicité de chaque extrait est variable suivant sa teneur relative en substance corticale et en substance médullaire. Il est établi, en effet, que les macérations de cette dernière substance ont un pouvoir toxique de beaucoup supérieur à celles de la substance corticale.

Les extraits médullaires possèdent également une toxicité variable suivant les états physiologiques ou même pathologiques que présentait la partie médullaire de la glande utilisée. Comme nous le verrons, le pouvoir toxique dépend principalement de la quantité de substance active contenue dans la médullaire ; on sait aujourd'hui, en effet, que la toxicité des extraits surrénaux est due surtout à la présence du principe actif isolé dans les surrénales par Takamine, l'adrénaline.

Enfin, on doit tenir compte de la sensibilité ou de la résistance particulières à l'extrait surrénal, non seulement des espèces diverses, mais également de chaque animal : on sait, par exemple, que les grenouilles résistent beaucoup mieux à cette intoxication que les lapins, les cobayes.

Cette toxicité des extraits, et surtout les effets cardio-vasculaires remarquables qu'ils produisent, ne sont pas dus, comme certains auteurs l'avaient tout d'abord objecté, à la présence de substances prenant naissance dans le tissu glandulaire après la mort de l'animal ou à la suite des manipulations nécessitées par la préparation de l'extrait. Les recherches faites sur les propriétés physiologiques du sang de la veine capsulaire ont apporté la preuve que les surrénales déversent dans la circulation générale un

produit de sécrétion, dont l'action principale est identique à celle qu'exercent les extraits. Cette méthode d'investigation utilisée pour d'autres glandes, en particulier pour le rein par E. Meyer (1893), par les résultats qu'elle a fournis a permis de conclure avec certitude à l'existence d'une sécrétion interne des glandes surrénales.

Le sang efférent de la veine capsulaire. — Le sang efférent de la veine capsulaire présente des propriétés physiques particulières : il possède les caractères du sang artériel (Alezais et Arnaud). Le dosage de l'oxygène contenu dans ce sang fait simultanément avec celui du sang de veines, d'artères du système général, permet, comme l'a établi Langlois, de prouver ces caractères. S'il est moins oxygéné que le sang de la carotide, le sang de la veine capsulaire est beaucoup plus riche en oxygène que le sang des autres veines. En représentant par 100 le chiffre d'oxygène du sang artériel, on trouve, en effet, environ 50 pour la saphène, 80 à 90 pour la veine capsulaire. Les capsules surrénales, a dit Langlois, rentrent donc dans la classe des glandes à fonctions permanentes qui reçoivent un excès considérable de sang artériel. Malgré la petitesse de ces glandes, une quantité très notable de sang les traverse ; pour un chien de 20 kilogs, le débit sanguin de la veine capsulaire est de 400 à 600 centimètres cubes par heure, et on peut calculer ainsi que la totalité du sang peut passer dans les capsules en 1 heure 15 minutes environ chez un chien de 16 kilogrammes.

En ce qui concerne les propriétés chimiques de ce sang, Vulpian avait déjà montré qu'il donne avec le perchlorure de fer la même réaction colorée que présente le tissu même de la surrénale, réaction qui, nous l'apprendrons, caractérise le principe actif sécrété par la glande, l'adrénaline.

Les propriétés physiologiques présentées par le sang de la veine capsulaire sont particulièrement intéressantes : Cybulski, en 1895, utilisant ce sang défibriné, en injections intraveineuses, observe une élévation de la pression sanguine, avec ralentissement du pouls, comme après les injections d'extrait capsulaire. Langlois, opérant avec ce sang rendu incoagulable par la peptone et centrifugé, constate qu'il possède, en effet, un pouvoir hypertenseur très net ; par exemple, 8 cent. cubes de sang capsulaire élèvent

la pression de 10 cent. à 18 cent. Hg. pendant deux minutes. Ces résultats qui ne furent pas observés par Schäfer, Blum, Levandowsky, furent cependant confirmés par les expériences de Biedl, de Dreyer, et de Salvioli et Pezzolini ; ces derniers auteurs, injectant 8 à 10 cent. cubes de sang de la veine capsulaire dans la jugulaire d'un chien ont vu se produire une augmentation très nette de la tension artérielle, et un ralentissement manifeste de la respiration.

D'autres méthodes expérimentales conduisent à cette même conclusion que les glandes surrénales déversent dans la circulation générale un produit de sécrétion. Si, chez un animal ayant subi l'ablation d'une capsule, on comprime la veine efférente de l'autre glande, on peut voir, comme l'ont montré Strehl et Weiss, la pression sanguine s'abaisser de vingt à trente mill. ; le rétablissement de la circulation veineuse entraîne un relèvement de la tension qui atteint à nouveau son chiffre normal. Les expériences de Yung et Lehmann, puis de Kahn ne sont pas entièrement d'accord avec celles de Strehl et Weiss : Yung et Lehmann ne constatent après oblitération des veines capsulaires qu'une faible chute de la pression sanguine ; celle-ci cependant, subit une élevation importante quand on supprime la constriction des veines de la glande. Kahn conclut que la tension artérielle ne se modifie pas sous l'influence de la ligature des veines efférentes de la capsule, mais, par contre, la plus légère excitation mécanique de la glande est accompagnée d'une chute de pression. Quoiqu'il en soit, récemment, et grâce à une méthode nouvelle, inspirée des précédentes, Popielsky a confirmé le passage dans la circulation générale d'une substance hypertensive sécrétée par les surrénales.

D'autre part, Tcheboksaroff, étudiant l'innervation sécrétrice des capsules surrénales, excite le grand splanchnique d'un chien dont il recueille le sang de la veine capsulaire. Par injection à un autre chien du sang recueilli, il constate une élévation de la pression, plus accentuée après l'excitation préalable de ce nerf. L'excitation de la glande par l'intermédiaire des nerfs a donc entraîné une exagération de sa sécrétion. Asher a montré également qu'après ablation des organes abdominaux, l'excitation des splanchniques entraîne l'hypersécrétion surrénale, mise en évidence

par l'augmentation de la pression artérielle : celle-ci fait défaut quand on comprime les vaisseaux surrénaux.

Le Jeune, par une circulation artificielle dans la surrénale, a vu que le liquide circulant exerce sur le cœur isolé des mammifères une action caractéristique (arythmie et arrêt du cœur en diastole), qu'il ne possédait pas avant son passage à travers la glande. Celle-ci semble donc avoir abandonné au sérum qui l'a traversée une substance sécrétée par elle.

Ces différents faits sont assez nombreux pour permettre d'affirmer l'existence d'une sécrétion interne des glandes surrénales. Comme on va le voir, la Chimie Biologique en a fourni une nouvelle preuve plus manifeste encore, puisque, grâce à elle, il a été possible de déceler le principe actif de cette sécrétion, l'adrénaline, d'une part dans les extraits de la glande, d'autre part dans le sang de la veine capsulaire et même de la circulation générale.

CHAPITRE III.

Chimie biologique des glandes surrénales.

L'Adrénaline.

Sommaire. — Composition chimique générale des glandes surrénales. Substances diverses. Les lipoïdes : lécithine, cholestérine. Variations quantitatives des lipoïdes à l'état normal et pathologique. Fonction cholesterinogène de la surrénale ; évolution de la cholestérinémie après surrénalectomie. Pigments et chromogènes. — L'adrénaline ; caractérisation, extraction ; propriétés physiques et chimiques. Composition chimique ; les adrénalines synthétiques. — Méthodes de caractérisation et de dosage de l'adrénaline. I. Méthodes chimiques. II. Méthodes biologiques. Répartition et variations quantitatives de l'adrénaline dans l'organisme. — Origine, transformation et destruction de l'adrénaline. — Toxicité générale de l'adrénaline, ses variations en rapport avec les espèces animales, le mode de pénétration dans l'organisme, etc. Symptomatologie de l'intoxication par l'adrénaline. Mécanisme de la mort.

Malgré des recherches nombreuses, la chimie biologique des capsules surrénales est encore incomplètement connue. Sans doute la découverte de l'adrénaline, extraite de la glande par Takamine, contribua singulièrement à étendre nos connaissances à ce sujet, mais, pendant plusieurs années, l'intérêt qui s'attachait à l'étude chimique, physiologique et thérapeutique de cette substance nouvelle détourna pour ainsi dire l'attention des chercheurs. Possédant, à un degré plus marqué encore, les mêmes propriétés qu'on connaissait aux extraits surrénaux, l'adrénaline fut ainsi peu à peu considérée comme représentant l'unique principe actif de la sécrétion surrénale. Cependant les méthodes d'histo-chimie et de chimie physiologique ont, dans ces derniers temps, établi que pour en être la mieux

connue et vraisemblablement la principale, l'adrénaline n'était pas la seule substance importante sécrétée par la glande. Actuellement, il est vrai, on connaît encore mal le rôle, la signification de ces produits décelés dans les extraits surrénaux; mais on ne doit plus en passer l'étude sous silence, certains d'entre eux en particulier, comme les lipoïdes, la cholestérine, semblant jouer aussi bien à l'état normal qu'à l'état pathologique un rôle que les recherches les plus récentes montrent déjà très important.

Substances diverses contenues dans les capsules. — Les capsules contiennent une albumine coagulable à 71°, diverses globulines coagulables entre 56° et 75°, une ou plusieurs nucléo-albumines (Nabarro). On a trouvé comme produits de régression : l'inosite, la leucine, la tyrosine, les bases xanthiques (Oberklom); une substance sulfurée et azotée hygroscopique cristallisable (Grüber) et enfin des sels. D'après Clément. les capsules sécréteraient de l'acide formique.

Lipoïdes. — Les surrénales renferment des graisses, des lécithines, dont les variations quantitatives et qualitatives, à l'état normal et pathologique, ont été bien étudiées en France par Bernard et Bigart, Mulon, Bonnamour et Policard. D'après Alexander, la quantité de lécithine contenue dans 100 gr. de surrénales fraîches de cheval est de 2 gr. 40 à 2 gr. 50 ; pour Bernard et Bigart, elle peut atteindre 6 gr. 70 et, chez l'homme, 2 gr. 08. Chez le bœuf, Pellegrino a obtenu des chiffres voisins de 2 gr. pour 100.

Ciaccio, à l'aide de méthodes particulières, a trouvé constamment dans la corticale des surrénales ou des organes homologues chez tous les Vertébrés, des substances lipoïdes qui varient suivant l'espèce ou l'âge de l'animal et les conditions physiologiques et pathologiques. Chez les Poissons et les Amphibiens, ces substances abondent sous forme de grains ou de vésicules. Chez les Mammifères, la quantité varie suivant l'espèce animale et les diverses couches de la corticale. Les lipoïdes peuvent être décelés même chez les animaux nouveau-nés, en grande quantité, tandis qu'ils diminuent dans la vieillesse. Ils augmentent pendant les premiers jours du jeûne, pendant la grossesse, chez les animaux castrés, après l'extirpation d'une surré-

nale, dans les intoxications et infections modérées à leur début. Par contre, il y a diminution des lipoïdes pendant l'hibernation, les infections et intoxications graves. Des conclusions identiques ont été apportées par d'autres auteurs, Ciulla, Dominici, Kasarinoff, Kaiserling, Kawamura, d'Agata, Da Costa...

A côté de la lécithine qu'il a été possible d'identifier dans la corticale (Bernard et Bigart, Mulon, Bonnamour, Labbé, Ciulla), certains auteurs y ont établi l'existence de cholestérine. D'après Kawamura, cependant, chez les ruminants, sauf le veau, chez les animaux à sang froid, sauf la tortue, les glandes surrénales n'en renfermeraient pas. Mais Rosenhein et Tebb ont, par contre, affirmé que la graisse surrénale est constituée en grande partie par un mélange d'acides gras et d'éthers de cholestérine ; et Lapworth a même trouvé une notable quantité de cholestérine libre.

Récemment, enfin, André Mayer, Mulon et G. Scheffer ont constaté que les mitochondries, dans les surrénales, doivent leurs affinités microchimiques aux acides gras, cholestérine et phosphatides qu'elles supportent. D'après ces auteurs, la cholestérine se trouverait surtout au niveau des corps ou gouttelettes biréfringentes qu'on décèle en abondance dans la glande, les phosphatides et peut-être de la cholestérine se fixant sur les mitochondries.

Les travaux de Chauffard et de ses élèves, Laroche et Grigaut, ont montré en clinique humaine tout l'intérêt qui s'attache aux variations de la teneur du sang en cholestérine. L'étude bio-chimique du xanthélasma, des infections aiguës, de la néphro-sclérose, de la grossesse même, a pu de la sorte être rendue plus complète.

En dehors de l'apport possible de la cholestérine par l'alimentation, ces travaux ont mis en évidence le rôle des glandes endocrines dans la genèse de cette substance. C'est ainsi que, dans l'hypercholestérinémie gravidique, ces auteurs ont montré l'intervention du corps jaune. Mais, parmi toutes les glandes à sécrétion interne, la surrénale se place au premier rang par l'importance de sa fonction cholestérinique.

Chauffard, Laroche et Grigaut ont montré, en effet, qu'il y a un certain parallélisme entre la teneur en cholestérine du sérum sanguin et le taux de la cholestérine dans

les capsules surrénales. Déjà, normalement, très riche en cholestérine, cette glande le devient plus encore au cours de certains états s'accompagnant d'hypercholesterinémie, chez les brightiques par exemple ; on a pu noter ainsi des chiffres de 100 gr. de cholestérine pour 1000 gr. de tissu capsulaire. Inversement, dans les états toxi-infectieux, avec l'hypocholestérinémie coïncide l'abaissement du taux de la cholestérine surrénale, pouvant atteindre seulement 2 gr. par kilogr. de substance. Comme on le voit ces résultats de la chimie biologique sont en accord complet avec ceux de

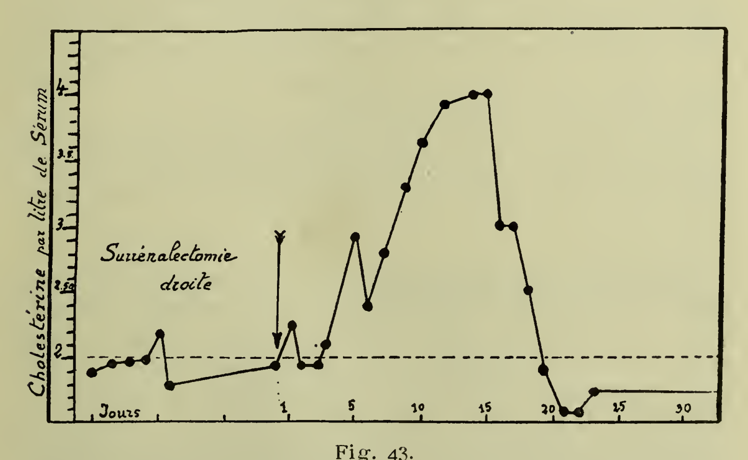


Fig. 43.
Evolution de la cholestérinémie après surrénalectomie unilatérale (d'après J. Troisier et Grigaut).

l'histochimie et de la pathologie dont nous avons précédemment parlé.

Enfin, plus récemment encore, J. Troisier et Grigaut, dans d'intéressantes recherches, ont établi que l'extirpation des surrénales troublait profondément l'équilibre cholestérinique ; ils ont apporté ainsi une preuve nouvelle du rôle cholestérinique de ces glandes. La surrénalectomie unilatérale, chez le chien, entraîne une hypercholestérinémie notable, mais passagère. Dans une expérience, par exemple, le taux de la cholestérine sanguine qui oscillait avant la surrénalectomie entre les chiffres de 1 gr. 80 à 2 gr. 20, reste pendant peu de temps au taux normal puis s'élève

progressivement à 3 gr. 30, puis à 4 gr. 05 au quatorzième jour. La courbe revient ensuite rapidement à la normale les jours suivants (fig. 43). L'équilibre étant rétabli, l'ablation de la seconde surrénale au bout de plusieurs semaines ne produit pendant la courte survie des animaux ni hypo-, ni hypercholestérinémie.

Ainsi se trouvent donc confirmés, par des dosages précis, ce que, dans les mêmes conditions, les examens histologiques des surrénales en hypertrophie compensatrice avaient fait pressentir. On a vu que, après capsulectomie unilatérale, la surrénale laissée en place s'hypertrophie, que la corticale est le siège d'une abondante sécrétion lipoïdique : les expériences de Troisier et Grigaut démontrent, à ce stade, le passage dans le sang de la cholestérine élaborée dans la corticale surrénale.

Cette fonction cholestérinogène que les surrénales possèdent à un haut degré, se trouve bien en rapport avec le rôle joué par ces glandes dans la défense de l'organisme.

Pigments et chromogènes. — On sait que les pigments peuvent être décelés en abondance dans certaines parties des capsules surrénales. Différents procédés ont permis à Roger d'extraire deux pigments, l'un rouge, l'autre noir ; le premier dialysable et soluble dans l'alcool ; le second non dialysable et insoluble dans ce liquide. Ces deux pigments se trouvent dans les capsules à l'état de chromogènes. Comme nous le verrons, ces pigments possèdent des propriétés cardio-vasculaires opposées à celles de l'adrénaline.

Nous devons mentionner enfin la présence dans les glandes surrénales d'une substance chimiquement bien définie, la choline, qui, elle aussi, exerce une action très nette sur la circulation. La choline a été mise en évidence dans le parenchyme capsulaire par Marino-Zucco, Lohmann, C. Schwarz, von Furth.

L'adrénaline; caractérisation, extraction. — Vulpian, en 1856, étudiant l'extrait aqueux de capsules surrénales remarqua que l'addition d'une solution de perchlorure de fer y faisait apparaître une coloration verte ; Wirchow fit la même observation. Un bi-phénol, la pyrocatéchine,

donnant cette même réaction, certains auteurs en conclurent que cette substance représentait le principe actif surrénal (Krükenberg, Mühlmann). De nombreux chimistes s'efforcèrent de l'isoler : Abel et Crawford obtinrent un produit impur, auquel ils donnèrent le nom d'épinéphrine; V. Fürth isola une substance qu'il dénomma suprarénine. Enfin, J. Takamine, en 1901, découvrit un corps cristallisé qu'il appela adrénaline ; peu après, Aldrich arrivait au même résultat et démontrait que la formule de ce corps, déduite de l'analyse élémentaire, était $C^9 H^{13} NO^3$.

Plusieurs modes d'extraction, voisins de celui qu'employa Takamine, peuvent être utilisés. Les diverses manipulations s'effectuent à l'abri de l'air, sous une couche d'huile, ou, dans une atmosphère de Co^2, afin d'éviter l'action de l'oxydation. Les capsules, débarrassées de la graisse adhérente, broyées, sont mises en macération pendant 48 heures dans l'alcool à 95° en présence d'acide oxalique. Après expression à la presse, on obtient un liquide qui, épuisé par l'éther de pétrole (pour enlever les lécithines) est précipité exactement par l'acétate neutre de plomb ; on filtre et le filtrat étant concentré dans le vide est additionné d'un léger excès d'ammoniaque. Il y a formation d'un précipité cristallin d'adrénaline qui est lavé puis redissous, et précipité à nouveau par l'ammoniaque, pour le purifier.

A l'aide de cette technique, G. Bertrand a pu obtenir une quantité importante de produit de composition constante. 118 kilogrammes de surrénales, fournis par 3.900 chevaux, donnent 125 grammes d'adrénaline pure.

Propriétés physiques. — Poudre blanche, cristalline, légère, très fine, l'adrénaline a un aspect qui rappelle celui de la fécule. Examinée au microscope, elle est formée de sphéro-cristaux, constitués par l'accolement de petites lamelles cristallines.

Elle a un goût légèrement amer, et laisse sur la langue, à l'endroit où elle a été posée, une sensation d'engourdissement.

Très blanche et très stable lorsqu'elle est parfaitement sèche, elle s'oxyde rapidement quand elle est humide, surtout en milieu alcalin. Elle prend alors une teinte rose, puis rouge et brune.

Peu soluble dans l'eau (o gr. 0268 pour 100 à + 20°), moins encore dans l'alcool et pas dans l'éther, la benzine, etc.

Les solutions aqueuses des sels d'adrénaline dévient à gauche le plan de polarisation.

Son point de fusion, difficile à préciser à cause de sa décomposition rapide, semble être, d'après G. Bertrand, aux environs de + 263°.

Propriétés chimiques. — Légèrement alcaline au tournesol et à la phénolphtaléine, l'adrénaline se dissout dans les acides dilués en donnant des sels stables : c'est ainsi qu'on utilise habituellement le chlorhydrate d'adrénaline. Elle est également soluble dans les alcalis, mais non dans l'ammoniaque ou les carbonates alcalins.

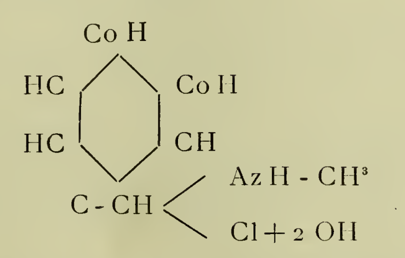
En solution aqueuse, neutre ou légèrement acide, l'adrénaline donne avec le perchlorure de fer une coloration vert émeraude qui vire au jaune par HCl, au rouge par l'ébullition, les alcalins ou l'ammoniaque. Avec l'iode, elle donne une coloration rose.

L'adrénaline réduit les sels d'argent, les sels d'or ; avec le chlorure d'or, elle donne une coloration rouge qui est manifeste encore à la dose de deux millièmes de milligramme par centimètre cube (Cl. Gauthier). Cette réaction peut prendre place, ainsi que nous le verrons, à côté des autres méthodes utilisées pour déceler les traces d'adrénaline des divers liquides ou extraits.

L'adrénaline est oxydée par la laccase (G. Bertrand).

Composition chimique de l'adrénaline. Adrénalines synthétiques. — Cette question, tout particulièrement étudiée à l'étranger, a été parfaitement résumée par Carnot dans son *Traité de l'Opothérapie*, aussi ferons-nous à cet exposé de larges emprunts. L'adrénaline renferme dans sa molécule un groupe pyrocatéchique qui en constitue le noyau et lui donne ses principales réactions : sur ce noyau sont fixées des chaînes latérales qui lui confèrent son activité physiologique spéciale. V. Furth démontra tout d'abord l'existence de trois oxhydriles OH ; Stoltz, en méthylant l'adrénaline, puis en l'oxydant dans des conditions spéciales, a obtenu la vanilline ; elle répond à la formule $C^9 H^{13} Azo^3$ indiquée par Aldrich et possède les réactions générales des alcaloïdes.

Les recherches de divers auteurs étrangers, en particulier de V. Fürth, de Jowett, pour établir la structure de la molécule de l'adrénaline, prouvèrent que celle-ci était un dérivé de la pyrocatéchine pourvu d'une chaîne grasse latérale, dont la position par rapport au noyau aromatique était connue, mais dont la constitution restait encore à déterminer. Cette constitution, indiquée par Pauly en 1903, fut dans la suite confirmée par la synthèse qu'en ont fait Friedmann, Stoltz et par l'étude qu'à faite Flacher de l'isomérie optique. La formule suivante (G. Bertrand) rend compte de ses propriétés.



La suprarénine est donc la di-oxy-phényl-éthanol-méthylamine.

On voit que :

1° La coloration verte par le perchlorure de fer (réaction de Vulpian) est due aux deux oxhydriles fixés en position ortho sur le noyau benzénique.

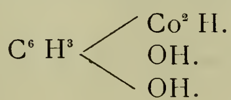
2° L'obtention d'un tri-éther est due à l'éthérification des trois oxhydriles.

3° L'obtention d'un sel, lorsqu'on sature par un acide, est due au groupement basique :

$$Az\,H - C\,H^2.$$

4° L'action de la potasse en fusion, en oxydant la chaîne latérale, conduit à l'acide pyrocatéchique.

5° Le pouvoir rotatoire est dû au carbone asymétrique supportant la fonction alcool secondaire :



L'adrénaline a été reproduite par synthèse. — Pour réaliser cette synthèse, on part de la pyrocatéchine, sur laquelle on fait agir l'acide monochlor-acétique.

$$3\ C^6\ H^4 \begin{matrix} \diagup OH \\ \diagdown CH \end{matrix} + Po\ Cl^3 + 3\ CH^2\ CL - Co^2\ H.$$

$$= 3\ HCl + Po^4\ H^3 + 3\ C^6 Cl^3\ (OH) + Co^2 - CH^2\ Cl.$$

La chloro-pyrocatéchine est traitée ensuite par la méthylamine : il suffit d'hydrogéner, par l'amalgame d'aluminium ou l'électrolyse, l'acétone obtenue pour avoir l'adrénaline.

Les diverses suprarénines de synthèse que l'on a constituées, suprarénine racémique, suprarénine gauche, suprarénine droite, ne présentent pas la même activité physiologique. La suprarénine gauche est, de beaucoup, la plus active ; à doses égales elle s'est montrée environ quinze fois plus active que la suprarénine droite (Abderhalden et Muller). Nous étudierons d'ailleurs, dans un autre chapitre, l'action exercée sur l'organisme par ces adrénalines synthétiques.

La suprarénine racémique donne des sels cristallisables avec les acides oxalique et chlorhydrique que ne fournissent pas les suprarénines de synthèse droite ou gauche.

Il est possible, en partant de formules voisines, d'obtenir des corps homologues, chimiquement proches de l'adrénaline, et qui, fait intéressant, possèdent eux aussi des propriétés cardio-vasculaires manifestes. Dans un travail sur les propriétés chimiques et pharmacodynamiques de divers alcaloïdes synthétiques voisins de l'hordénine et de l'adrénaline, Tiffeneau a longuement étudié cette question, envisageant en particulier les conditions de structure moléculaire qui jouent un rôle important dans l'action physiologique de ces diverses substances. Cet auteur a préparé également la dioxybenzylmétylamine, corps voisin de l'adrénaline et n'en différant que par la suppression du chaînon alcoolique CHoH. Ce sel produit une élévation durable de la pression artérielle, mais de beaucoup inférieure à celle qu'entraîne l'adrénaline. D'après Tiffeneau, il en résulte que la fonction alcool de l'adrénaline paraît jouer un rôle efficace mais uniquement additif.

Méthodes de caractérisation et de dosage de l'adrénaline. — Il est un certain nombre de méthodes, utilisant des propriétés de l'adrénaline, qui permettent d'une part d'en caractériser la présence, d'autre part d'en doser plus ou moins approximativement la quantité soit dans les organes, dans les glandes surrénales en particulier, soit dans les liquides, et surtout dans le sang. De ces procédés nombreux, les uns déjà anciens les autres plus récents, peu ont échappé à la critique, tout particulièrement en ce qui concerne la recherche quantitative de l'adrénaline dans le sang à l'état normal ou pathologique.

Ces diverses méthodes peuvent être classées en deux catégories : méthodes chimiques et méthodes biologiques ; nous les envisagerons succesivement.

I. **Méthodes chimiques.** — Parmi ces méthodes, les plus anciennes constituent plutôt des réactions de coloration, les autres étant plus particulièrement utilisées comme procédés de dosage colorimétrique.

a) *Réaction au perchlorure de fer* (Vulpian). — Le perchlorure de fer produit une coloration verte due à la réduction du sel ferrique en sel ferreux, et virant au rouge par l'ébullition. L'addition prudente d'un alcali fait virer la coloration verte au pourpre puis au carmin violet.

b) *Réaction chromaffine.* — Cette réaction est produite par addition à l'adrénaline d'un chromate alcalin, ainsi apparaît une coloration ocre rouge.

c) *Réaction d'oxydation.* — Elle peut se manifester par l'addition d'une goutte de soude, de Br. de Cl ou d'I, par l'acide osmique ou l'oxydation en vase ouvert, au soleil par exemple.

d) *Méthode de Battelli au chlorure ferrique* (1902). — Elle est basée sur la coloration verte qu'entraîne l'action du chlorure ferrique et sur la disparition de cette teinte verte après un certain nombre de dilutions. Sujette à plusieurs causes d'erreur, elle a été critiquée en particulier par Fayol et Boulud.

e) *Méthode de Abelous à l'iode* (1905). — La méthode étudiée par Abelous, Soulié et Toujan est basée sur ce

fait que l'adrénaline donne en présence de l'iode une coloration rose. Par une dilution déterminée on obtient une solution qu'il est possible de comparer colorimétriquement avec des solutions étalons. D'après les auteurs, l'erreur ne serait pas supérieure à 0 milligr. 05. Plus récemment (1909), Fraenkel et Allers ont modifié cette méthode en utilisant l'acide iodique qui, avec l'adrénaline, donne après chauffage une coloration rouge très prononcée (addition de la solution d'iodate acide de K et de quelques gouttes d'acide phosphorique).

f) *Méthode de Comessatti au sublimé* (1908). — Muhlmann avait déjà montré que l'adrénaline donne avec le sublimé une coloration rouge. Il est possible, en suivant la technique de Comessatti (basée sur le principe de la méthode de Battelli) de pratiquer la recherche non seulement qualitative mais encore quantitative de l'adrénaline (avec un degré de sensibilité pouvant atteindre 1 : 400.000).

g) *Méthode de Cevidalli an ferricyanure de potassium* (1908). — En traitant l'extrait capsulaire ou la solution renfermant de l'adrénaline par la chaleur (suppression des albumines) puis en l'alcalinisant par de l'ammoniaque, on obtient par adjonction de quelques gouttes d'une solution saturée à froid de ferricyanure de potassium, une coloration rouge persistante, d'autant plus prononcée que la teneur en adrénaline du liquide est plus considérable. Il s'agit encore probablement, dans cette réaction, d'une oxydation de l'adrénaline avec transformation du ferricyanure en ferrocyanure.

h) *Méthode de Zanfrognini à l'oxyde de manganèse* (1909). — Les oxydes de manganèse, mis en présence d'une solution d'adrénaline, déterminent une coloration rouge qui apparaît rapidement à froid. Cette réaction assez stable est sensible même pour une solution d'adrénaline au $\frac{1}{1.000.000}$.

i) *Méthode de Pancrazio au persulfate de soude* (1909). — L'addition d'adrénaline à une solution à 1 p. 100 de persulfate de soude (solution conservée dans des flacons hermétiquement clos, en verre coloré) donne en quelques minutes une coloration rose. L'adjonction de soude accélère

la réaction ; celle-ci, produite à froid, persiste encore après quarante-huit heures. (Degré de sensibilité pouvant atteindre encore 1 : 5.000.000).

j) *Méthode de Cl. Gautier au chlorure d'or* (1912). — L'adrénaline donne avec des solutions faibles de chlorure d'or une coloration rouge. A la dose de 1 gr. pour 300 cent. cubes d'eau, le chlorure d'or donne cette réaction encore nette avec un taux de 1 d'adrénaline pour 500.000, soit à 2 millièmes de milligr. par cent. cube.

Telles sont les principales méthode de caractérisation et de dosage chimiques de l'adrénaline ; des objections nombreuses ont été faites à plusieurs d'entre elles, sinon à toutes. On doit remarquer, en effet, qu'un grand nombre de substances, voisines (quant à leur composition chimique) de l'adrénaline, fournissent des réactions identiques à celle-ci. Divers auteurs, Watermann et Boddaert, Ewins, en particulier, ont montré que les bases ammoniacales, de nombreuses combinaisons aromatiques, la pyrocatéchine et beaucoup de ses dérivés donnent ces mêmes colorations.

II. **Méthodes biologiques.** — Dans l'exposé de ce paragraphe, nous étudierons des procédés de dosage, basés sur un certain nombre de propriétés biologiques que possèdent les extraits surrénaux, l'adrénaline en particulier. Il n'a pas encore été question de ces méthodes, sur la signification physiologique desquelles nous reviendrons en détail dans les chapitres suivants, nous contentant ici d'exposer l'utilisation qui en a été faite au seul point de vue technique qui nous occupe.

L'adrénaline possédant le pouvoir de faire contracter des organes musculaires, utérus, intestin, etc..., des parois vasculaires, et entraînant à dose également très faible une élévation manifeste de la pression, on a songé à utiliser ces divers réactifs pour caractériser la présence de cette substance.

a) *Méthode de Battelli.* — Cette méthode consiste à injecter, par voie veineuse, à un lapin, soit l'extrait de l'organe dont on désire connaître la teneur en adrénaline, soit les liquides, sérum, sang, etc..., concentrés ou non ; l'élévation de la pression sanguine, chez l'animal, si elle

se produit, peut indiquer la présence de l'adrénaline, l'effet hypertensif paraissant même proportionnel à la quantité d'adrénaline injectée. On compare les tracés à des graphiques recueillis chez le même animal après injections de doses connues d'adrénaline. BATTELLI considère que sa méthode a une sensibilité d'environ $\frac{1}{8.000.000}$. Au lieu d'utiliser le lapin, on peut opérer sur le chien, la sensibilité étant, d'après TOUJAN, de $\frac{1}{1.000.000}$. Cette méthode peut, comme nombre d'expérimentateurs l'on fait remarquer, fournir des résultats très précis au point de vue de la sensibilité de la réaction, mais l'animal est un réactif d'un déterminisme trop complexe et trop inconstant pour permettre une mesure, un dosage rigoureux.

Rapprochons de cette méthode celle qu'a proposée ZANONI, basée sur la quantité de substance (adrénaline) nécessaire pour tuer 100 gr. de cobaye et qui fournit des résultats très sujets à critique.

b) *Méthode de la mydriase provoquée.* — Cette réaction consiste dans la caractérisation de l'adrénaline au moyen de l'énorme mydriase provoquée par cette substance, même à très petite dose, sur la pupille de l'œil énucléé de la grenouille. Cette action mydriatique avait été vue par LEWANDOWSKY, WESSELY, TARAMASIO, MELTZER et CLARA MELTZER-AUER ; c'est seulement après ces auteurs qu'EHRMANN a rendu pratique la réaction mydriatique sur l'œil énucléé et montré son extrême sensibilité ; c'est donc à tort que cette réaction est dite réaction d'EHRMANN si l'on veut par là indiquer qu'à EHRMANN revient l'honneur de sa découverte.

La mydriase se produit avec des doses très faibles d'adrénaline, qui agit encore à $\frac{1}{20.000.000}$. Aussi cette remarquable sensibilité a-t-elle été utilisée pour la recherche de l'adrénaline dans le sang, dans les urines, chez l'homme, au cours de divers états pathologiques.

Cependant, comme on l'a montré dans ces dernières années, cette réaction est loin d'être rigoureusement spécifique : la pyrocatéchine, la résorcine, l'hydroquinone, l'acide salicylique (WATERMANN et BODDAERT), la tyrosine, la phénylalaline (PICK et PINELES), le chlorure de sodium

à certaines concentrations (Comessati), l'extrait d'hypophyse (W. Cramer), le carbonate d'ammoniaque (Ehrmann), etc..., donnent cette réaction.

D'autre part, il est certaines causes d'erreur, pouvant tenir à l'insuffisance de technique. Dans l'utilisation de cette réaction, des précautions nombreuses doivent, en effet, être suivies ; Cl. Gautier en a fait récemment l'étude (1909-10).

c) *Méthode de Meyer.* — Si l'on plonge un fragment d'artère fraîchement excisé dans une solution d'adrénaline, on constate sa contraction. Ce fait constaté par Bayliss, Mac William et V. Frey, etc..., a servi de base à Meyer pour établir la méthode qui porte son nom. Un segment d'artère (carotide par exemple) est réséqué, puis tendu suivant sa longueur, dans un récipient contenant du liquide de Ringer à la température du corps. On enregistre, par un appareil approprié, les mouvements de raccourcissement ou d'allongement de ce segment artériel. L'adjonction d'adrénaline au liquide dans lequel plonge ce fragment d'artère entraîne une contraction : cette réaction serait capable de déceler l'adrénaline à des dilutions atteignant $\frac{1}{1.000.000.000}$.

d) *Méthode de Läven-Trendelenburg.* — Une solution d'adrénaline circulant à travers les vaisseaux de la grenouille entraîne une vaso-constriction de ceux-ci, par conséquent la diminution de leur calibre et, du même coup, le ralentissement de l'écoulement par l'extrémité d'un segment vasculaire sectionné : tel est le fait établi par Läven sur lequel est basée la méthode de Trendelenburg. Chez une grenouille décapitée, à moelle détruite, on enlève tous les organes, on ligature les vaisseaux, on place une canule (canule d'arrivée) dans l'aorte au niveau de la bifurcation des iliaques, et une seconde (canule de départ) dans la veine abdominale.

Il est possible ainsi de faire une circulation artificielle dans un territoire vasculaire intact, et d'enregistrer le nombre de gouttes de liquide s'écoulant, à la minute, par la canule de la veine abdominale. Le nombre de gouttes écoulées, d'environ 30 à 40 par minute avec le liquide de Ringer, diminue lorsqu'on y ajoute de l'adrénaline : cette

diminution est proportionnelle à la quantité d'adrénaline, de sorte que, des courbes obtenues, on peut conclure au degré de concentration de la solution (fig. 44). La sensibilité de cette méthode atteint au moins une dilution d'adrénaline à $\frac{1}{100.000.000}$.

La méthode de TRENDELENBURG fournit des résultats assez comparables (par rapport à l'action d'une solution titrée

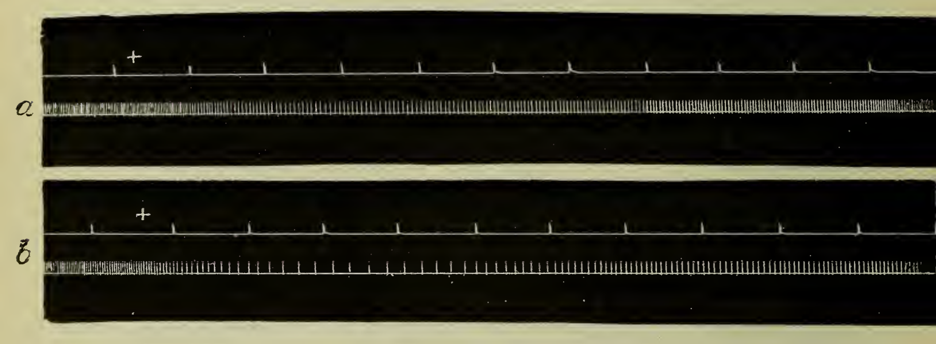


Fig. 44.

Méthode de TRENDELENBURG pour la caractérisation de l'adrénaline (circulation artificielle dans un territoire vasculaire chez la grenouille ; ligne supérieure du tracé = temps ; et ligne inférieure = enregistrement des gouttes s'écoulant par la canule de départ ; + adjonction d'adrénaline dans le liquide circulant) (d'après FUHNER).

En *a*, action de l'adrénaline à la concentration de 1 : 10 millions cm^3 ; en *b*, action de l'adrénaline à la concentration de 1 : 5 millions 1 cm^3 .

d'adrénaline) ; c'est un des procédés les plus utilisés à l'heure actuelle, et, récemment, J.-M. O'CONNOR a montré encore ses avantages (1912).

e) Méthode de l'utérus en survie. — ACCONI, FRANZ, KURDINOWSKY ont montré que l'utérus de lapine, en survie dans le liquide de LOCKE, présente des contractions (qu'il est possible d'enregistrer) sous l'influence de traces d'adrénaline. FRAENKEL a utilisé cette propriété pour en faire une méthode de caractérisation et de dosage de l'adrénaline. Il a vu que des contractions se produisent encore dans l'organe pour des dilutions de $\frac{1}{20.000.000}$ et que leur intensité

est en rapport avec la quantité d'adrénaline présente dans le liquide.

Tels sont les principaux procédés biologiques de caractérisation et de dosage de l'adrénaline dans les liquides et les tissus. Mentionnons encore les essais tentés pour utiliser, après préparation d'un animal par des injections d'extrait surrénal, les propriétés du sérum de cet animal : *réactions de précipitation*, *réaction de la déviation du complément* (Watermann). Enfin Croftan a proposé un procédé, qui n'a d'ailleurs rien de spécifique, comprenant trois essais à pratiquer sur le liquide à examiner : *1*) production de glycosurie chez un animal par injection de ce produit; *2*) présence d'un ferment saccharifiant l'amidon; *3*) décoloration d'une solution d'amidon coloré en bleu par l'iode.

Répartition et variations quantitatives de l'adrénaline dans l'organisme. — La recherche et le dosage de l'adrénaline dans les organes, les surrénales en particulier, et dans le sang ont été poursuivies tant au point de vue physiologique pur que pathologique. On a étudié ainsi les variations survenues dans l'adrénalinémie sous l'influence de facteurs divers, excitations des nerfs capsulaires, ablation des surrénales, lésions toxi-infectieuses de ces glandes, etc. En pathologie, on a surtout utilisé ces méthodes dans le but de mettre en évidence l'augmentation possible du taux de l'adrénaline en circulation, au cours d'états tels qu'artériosclérose, hypertension artérielle, considérés comme relevant dans certains cas de modifications structurales hyperplastiques de la surrénale.

Tout d'abord, faisons remarquer, ainsi que nous l'avons signalé déjà dans l'étude précédente, que des causes d'erreur nombreuses peuvent intervenir et fausser les résultats des dosages pratiqués à l'aide de ces divers procédés : les unes tiennent à la technique elle-même. Les autres sont dues au manque de spécificité pour l'adrénaline de certaines de ces réactions, qui peuvent être également positives avec des substances diverses et nombreuses, décelables à l'état pathologique et même normalement dans l'organisme humain. Il est juste cependant de remarquer que les recherches les plus récentes ont, à ce sujet, une rigueur et une précision que ne possèdent pas les précé-

dentes : les conclusions qui en découlent sont d'ailleurs nettement différentes de celles auxquelles on était arrivé il y a quelques années. Il nous semble, en tous cas, que dans l'interprétation des résultats obtenus par des procédés différents on doive tenir compte surtout des indications générales fournies par ces méthodes.

Les glandes surrénales, à l'état normal, contiennent une notable quantité d'adrénaline : les recherches de Cevidalli, de Feuger, prouvent que déjà dans les dernières périodes de la vie fœtale cette substance y existe en abondance. Récemment (1911) Ingier et Schmorl ont trouvé, pour le contenu en adrénaline des deux capsules, en moyenne 4.2 milligr. Suivant l'âge, les chiffres obtenus sont, de 0 à 9 ans, 1.52, et de 10 à 89 ans, 4.59 milligr. Dans les premières années de la vie, la richesse en adrénaline croît peu à peu ; à partir de la dixième année elle devient à peu près constante. La glande fraîche renferme environ 0 gr. 10 à 0.17 p. 100 d'adrénaline ; de 118 kilog. de surrénales provenant de 3.900 chevaux, Cl. Bertrand, a pu ainsi retirer 125 gr. de cette substance.

On trouvera dans le tableau suivant la moyenne de la quantité d'adrénaline existant dans les capsules surrénales des diverses espèces animales par 1.000 kilog. d'animal (d'après Battelli).

Espèces animales	Quantité d'adrénaline par 1000 kg. d'animal
Homme	0 gr. 0603
Bœuf	0 gr. 074 à 0 gr. 077
Cheval	0 gr. 0816 à 0 gr. 120
Mouton	0 gr. 115 à 0 gr. 121
Porc	0 gr. 078 à 0 gr. 084
Chien	0 gr. 0666 à 0 gr. 116
Lapin	0 gr. 083
Cobaye	0 gr. 229

Les résultats exposés dans ce tableau démontrent que la quantité d'adrénaline, rapportée au poids de l'animal, ne présente pas de différences bien considérables chez les différentes espèces animales. Seul le cobaye fait exception ; proportionnellement à son poids, il renferme une quantité d'adrénaline deux ou trois fois supérieure à celle des autres espèces animales.

La teneur des capsules en adrénaline est variable suivant les états physiologiques et pathologiques de la glande,

mais, d'une façon générale, chez les animaux sains d'une même espèce elle garde une certaine constance.

Battelli a montré que chez des chiens soumis à un travail musculaire forcé, la quantité d'adrénaline des surrénales augmente, atteignant de 0 gr. 172 à 0 gr. 220 par kilogr. d'animal (au lieu de 0 gr. 0666 à 0 gr. 116).

Par contre, si l'animal est soumis à une très grande fatigue sans repos, le taux de l'adrénaline s'abaisse et peut tomber à 0 gr. 025.

Après capsulectomie unilatérale, la surrénale laissée en place ne s'enrichirait pas en adrénaline (Battelli et Ornstein).

Les infections, les intoxications (Rossi) réduisent et même peuvent faire disparaître l'adrénaline des surrénales.

Nous verrons ultérieurement quelles en sont les variations dans les cas d'hyperplasie adénomateuse de la glande.

Les premières recherches faites sur la teneur du sang en adrénaline avaient montré que, prélevé à la périphérie ou au niveau des veines surrénales, le sang peut contenir de notables quantités de cette substance. Aujourd'hui, d'après les faits les plus récents on doit conclure que l'adrénaline, à l'état normal, ne se retrouve pas en général dans le sang de la circulation périphérique mais seulement dans celui des veines surrénales ou de la veine cave.

Le sang de la veine capsulaire contient, d'après Battelli (1902), Meyer (1906), environ $\frac{1}{20.000.000}$ d'adrénaline. D'après O'Connor (1912), dont les recherches ont porté non plus sur le sérum mais sur le plasma sanguin, cette quantité oscillerait entre $\frac{1}{1.000.000}$ et $\frac{1}{5.000.000}$ d'adrénaline. La présence du principe actif des glandes surrénales dans le sang de la veine efférente constitue une nouvelle preuve de la sécrétion interne des capsules.

Il a été impossible à Stewart (1911), à O'Connor (1912), à Kahn (1912), de déceler la moindre trace d'adrénaline dans le sang des autres artères ou veines ; cependant Broking et Trendelenburg (1911) concluent qu'il en existe de faibles quantités, de $\frac{1}{2.000.000}$ à $\frac{1}{2.500.000}$.

Après section des splanchniques, la sécrétion d'adrénaline par les surrénales diminue fortement (O'Connor) et augmente au contraire sous l'influence de l'excitation du

sympathique, de la piqûre du quatrième ventricule (SCHUR et WIESEL, WATERMANN et SMIT, KAHN). Dans ce dernier cas, l'hyperadrénalinémie s'accompagne d'une diminution de la teneur en adrénaline des deux glandes (KAHN).

Origine, transformation et destruction de l'adrénaline. — La question de l'origine de l'adrénaline, de sa formation est, aujourd'hui encore, loin d'être résolue. Si l'on est d'accord pour penser que cette substance est formée dans les glandes surrénales, les avis diffèrent déjà lorsqu'on cherche à préciser dans laquelle de ses deux portions, corticale ou médullaire, elle prend naissance. Cette question sera envisagée ultérieurement en même temps que seront étudiées les propriétés physiologiques des extraits corticaux et médullaires.

ABELOUS, SOULIÉ et TOUJAN ont constaté que la quantité d'adrénaline augmente *in vitro* si l'on conserve de la pulpe de surrénales à 40°. Cette quantité fournie est plus considérable si l'on ajoute des produits d'autolyse de différents organes et même des produits de putréfaction. Il semble donc que la surrénale puisse fabriquer de l'adrénaline aux dépens des différents produits d'autolyse. L'indol, le tryptophane, la tyrosine n'ont pu entraîner, dans les expériences de ces auteurs, *in vitro*, d'augmentation nette de la teneur en adrénaline des capsules.

Cependant, différentes recherches font penser que les surrénales utilisent en effet certaines substances retirées du métabolisme ; HALLE et FRÄNKEL ont vu, par exemple, que dans un mélange de glandes surrénales de bœuf, de porc, et d'autre part de tyrosine, la quantité d'adrénaline augmentait en quelques jours de 14 à 33/00.

L'adrénaline est une substance fragile, d'oxydation facile, comme le prouvent les diverses réactions chimiques utilisées pour la caractériser. On comprend donc qu'elle puisse, dans l'organisme, se transformer et se détruire par un mécanisme d'oxydation. C'est cette manière de voir qui, à la suite de recherches de LANGLOIS, a été en général acceptée.

OLIVER et SCHÄFFER avaient noté des premiers que l'effet produit par une injection d'extrait surrénal est très passager quant à son action sur la pression sanguine : ils expli-

quaient ce fait par la diffusion rapide de la substance dans les tissus. Cybulski et Szymonowicz ont invoqué sa rapide destruction. Langlois a montré que des agents oxydants, ozone, ferments oxydants de l'organisme, détruisent *in vitro* la substance capsulaire. Avec Athanasiu, il établit le rôle prépondérant du foie dans cette destruction. Mélangée au sang, l'adrénaline conserverait son activité (Camus et Langlois), mais disparaîtrait, d'après Embden et V. Furth si on la met en rapport avec du sang défibriné et du sérum oxygéné, à une température suffisante. Ce dernier fait n'a pas été confirmé par Livon. Battelli considère que l'adrénaline se détruit par oxydation, par transformation en oxyadrénaline, surtout en milieu alcalin. Plus récemment, Kretschmer a vu que si on diminue l'alcalinité du sang d'un animal par injection de petites doses d'HCl, on augmente dans des proportions notables la durée de l'action hypertensive de l'adrénaline, ce qui indique un ralentissement de la destruction de cette substance dans l'organisme.

Certains tissus ou organes paraissent jouer un rôle important dans les processus de destruction de l'adrénaline. Si, par exemple, on met de l'adrénaline au contact de tissu hépatique, elle est neutralisée ; l'action des macérations de foie sont, à ce point de vue, beaucoup plus actives que celles d'autres organes (Langlois). Battelli a vu qu'une circulation artificielle à travers le foie fait diminuer la proportion d'adrénaline, si le sang est suffisamment oxygéné. Langlois, Carnot et Josserand ont montré que l'injection d'adrénaline dans une veine mésaraïque ne provoque plus le même effet physiologique que l'injection dans une veine périphérique : pour Patton il s'agirait là non d'une destruction, mais d'une fixation de la substance par le tissu hépatique. Si Gioffredi n'a pu constater l'action des extraits hépatiques sur l'adrénaline, *in vitro,* par contre il conclut que de tous les organes, c'est le foie qui agit de la façon la plus intense sur elle lorsqu'elle est injectée à travers l'organe. A ce point de vue, l'activité fonctionnelle du foie est supérieure à celle du sang (nécessité pour celui-ci de l'alcalinité et de l'oxygénation) et à celle du tissu musculaire strié.

Le muscle semble, en effet, jouer lui aussi un certain rôle dans la transformation de l'adrénaline (Livon). Les circulations artificielles à travers le muscle, le passage à

travers les réseaux capillaires musculaires après injection intra-artérielle (Carnot et Josserand) exercent une action manifeste sur l'adrénaline. Le muscle frais ne la fixe pas, *in vitro,* mais elle semblerait détruite par le muscle fatigué (Carnot et Josserand). Pour Patton, il s'agit ici encore plutôt d'une fixation que d'une destruction de la substance.

L'adrénaline ne paraît pas disparaître aussi rapidement qu'on le croyait, après injection dans la circulation d'un animal ; à un moment où son effet physiologique sur la pression sanguine a cessé, on peut encore la mettre en évidence (O. Weiss et v. Furth, Weiss et Harvis), en doser la quantité par les méthodes décrites précédemment (Ehrmann, Vos et Kochmann). Si Jackson, en 1909, n'a pu confirmer ce fait, par contre, récemment Kahn (1912), a pu entièrement le vérifier, à l'aide de la méthode précise de Läven-Trendelenburg.

Quoiqu'il en soit, si parmi tous ces faits il est quelques résultats contradictoires, il semble cependant que de la majorité d'entre eux on soit autorisé à conclure que l'adrénaline, injectée dans l'organisme, y subit de rapides transformations, et se trouve détruite à la suite de phénomènes d'oxydation au niveau de différents tissus, en particulier dans le foie, dans les muscles et dans le sang lui-même.

Toxicité générale de l'adrénaline. — Malgré l'affirmation initiale de Takamine, déclarant que l'adrénaline n'est point toxique, on a pu mettre en évidence que la toxicité des extraits de surrénales, dont nous avons antérieurement parlé, est due à la présence de l'adrénaline.

Dès 1902, les recherches de Taramasio, de Battelli, et en France celles de Bouchard et Claude établissent nettement cette notion et fixent la dose mortelle pour les principales espèces animales.

Les expériences de Bouchard et Claude ont montré que, d'une façon générale, la toxicité intraveineuse de l'adrénaline est de 0 mgr. 1 à 0 mgr. 2 par kilogramme d'animal : la mort apparaît après des convulsions et des troubles respiratoires, dans un délai rapide et d'une façon à peu près constante.

Voici quelques chiffres, empruntés à TARAMASIO et à BATTELLI, qui montreront les variations de la toxicité suivant les espèces animales.

	Injection sous-cutanée			Injection intraveineuse
Lapins......	o gr. 002 par kg.		pas mortelle................	o gr. 0004 souvent mortelle
	o gr. 004	—	rarement mortelle (1 sur 4)..	o gr. 0006 toujours mortelle
	o gr. 010	—	souvent mortelle (5 sur 6).	
	o gr. 020	—	toujours mortelle.	
Cobayes....	o gr. 002	—	pas mortelle...............	o gr. 0001 souvent mortelle
	o gr. 006	—	souvent mortelle...........	o gr. 0002 toujours mortelle
	o gr. 010	—	toujours mortelle.	
Grenouilles..	o gr. 10	—	pas mortelle.	
	o gr. 250	—	rarement mortelle (3 sur 9).	
	o gr. 500	—	souvent mortelle (5 sur 8)	
	1 gr.	—	presque toujours mortelle.	

La grenouille se montre ainsi dix fois moins sensible à l'adrénaline que le lapin. Le chat est plus résistant que le cobaye, le lapin, le chien (LESAGE). Les résultats de ces recherches sont entièrement d'accord avec ceux que nous avons antérieurement signalés en traitant de la toxicité des extraits surrénaux ; BATTELLI a d'ailleurs montré, par des dosages, qu'il y avait un parallélisme complet entre le pouvoir toxique des extraits surrénaux et leur teneur respective en adrénaline.

La toxicité de l'adrénaline ne varie pas seulement suivant les diverses espèces animales, elle diffère aussi, chez un même animal, d'après les voies qu'on fait suivre au poison pour l'introduire dans l'organisme. C'est là un fait établi par les recherches de tous les auteurs : les expériences de CARNOT et JOSSERAND, de FALTA et IVCOVIC, celles plus récentes encore de BONNAMOUR et THÉVENOT, de LESNÉ et DREYFUS sont à ce point de vue particulièrement démonstratives.

C'est introduite directement dans les veines que l'adrénaline possède sa plus grande toxicité. Cependant LANGLOIS et ATHANASSIU, CARNOT et JOSSERAND ont montré que l'injection faite par le bout périphérique d'une artère mésentérique, en forçant l'adrénaline à traverser le réseau capillaire intestinal et le foie, diminue notablement sa toxicité.

Par voie sous-cutanée, les quantités d'adrénaline à injecter pour produire la mort doivent être beaucoup plus élevées

(de 10 à 50 fois plus considérables) que par voie veineuse. Il en est de même pour les injections intra-péritonéales, et pour celles qui sont faites dans divers parenchymes, poumon, foie, intestin.

Enfin, par ingestion, les animaux tolèrent sans troubles des quantités énormes d'adrénaline (Falta et Ivcovic, Lesné et Dreyfus). Cependant si des lapins peuvent supporter une dose de 0 gr. 02 centigr. d'adrénaline par kilog. (c'est-à-dire 40 à 60 centim. cubes de la solution d'adrénaline à $\frac{1}{1.000}$), lorsqu'on l'injecte directement dans l'estomac ou dans l'intestin grêle, après laparotomie, par contre la mort, tardive il est vrai, peut survenir si on la fait pénétrer par voie rectale (Lesné et Dreyfus).

Par voie intra-trachéale, l'adrénaline possède une action toxique presque aussi considérable que par voie veineuse (Josué).

On doit signaler que certains animaux ont, pour l'adrénaline, une sensibilité toute particulière et succombent sous l'influence de quantités de cette substance non mortelles pour des animaux de même espèce (Carnot et Josserand). Enfin, Bonnamour et Thévenot ont insisté sur le fait que l'adrénaline, à doses égales, présente souvent une toxicité différente suivant sa provenance.

On conçoit que tous ces faits expérimentaux présentent pour l'application thérapeutique de l'adrénaline une grande importance, non seulement en ce qui concerne la prudence que l'on doit avoir dans son administration à certains malades, mais également dans la voie à choisir pour l'introduire dans l'organisme et en obtenir ainsi tous les effets attendus.

Les adrénalines synthétiques possèdent, elles aussi, un pouvoir toxique. D'après Abderhalden et Slavu, la toxicité de la suprarénine gauche est à peu près équivalente à celle de l'adrénaline extractive. La suprarénine droite est moins toxique (dose mortelle 0 gr. 1 à 0 gr. 5) et des quantités de 2 à 5 milligr. de cette substance exerçent une véritable protection contre l'action toxique des préparations gauches.

Les injections répétées d'adrénaline provoquent-elles l'accoutumance ou au contraire sensibilisent-elles l'organisme vis-à-vis de doses égales ou moins élevées ? Si Bouchard et Claude ont constaté une faible accoutumance par

la répétition des injections et ont pu porter progressivement les doses de 0 milligr. 10 à 0 milligr. 40, par contre, CARNOT et JOSSERAND n'ont pu constater aucune accoutumance sérieuse ; GOUGET et JOSUÉ sont arrivés à cette même conclusion. Cependant nous avons noté souvent la possibilité d'augmenter notablement les doses journalières d'adrénaline injectées aux lapins par voie veineuse, en portant de deux gouttes (solution au $\frac{1}{1000}$) les doses à dix et même quinze gouttes pour chaque injection. BONNAMOUR et THÉVENOT concluent également dans ce sens. Mais il est assez remarquable de constater que ces lapins en état d'accoutumance peuvent, un jour, brusquement succomber sous l'influence d'une dose égale ou même inférieure à celles qu'ils supportaient antérieurement.

ELIOTT et DURHAM ont recherché le mécanisme de cette accoutumance à l'adrénaline présentée par certains animaux, mais ils n'ont pu déceler chez eux l'existence d'aucune anti-adrénaline.

Symptomatologie de l'intoxication par l'adrénaline et mécanisme de la mort. — Les symptômes présentés par les animaux, à la suite de l'intoxication par l'adrénaline, sont variables suivant la dose de substance injectée et la voie de l'injection.

De fortes quantités d'adrénaline injectées dans la jugulaire produisent la mort subite, par arrêt brusque du cœur, fibrillations, etc.

Une dose mortelle injectée dans une veine périphérique, chez le lapin, entraîne au bout de quelques minutes l'apparition de mouvements convulsifs, de paralysies, de dyspnée ; l'animal rejette par les narines une écume mousseuse, sanguinolente et, en moins d'un quart d'heure, succombe par œdème aigu du poumon, comme le prouve l'autopsie.

L'injection sous-cutanée ou intra-péritonéale de doses élevées est suivie de phénomènes divers : vomissements, diarrhée sanglante, période d'excitation à laquelle fait suite une période de prostration, puis la mort survient au bout d'un temps plus ou moins long, de quelques heures à 24 heures. Les lésions produites sont caractérisées par l'hyperémie de tous les organes, la présence d'ecchymoses sous-pleurales, d'hémorragies pulmonaires, intestinales, etc.

Lorsque des injections intraveineuses à doses non mortelles sont répétées fréquemment, on peut constater, au niveau du point d'injection, une nécrose locale et surtout des modifications structurales importantes des divers organes. Celles-ci, d'ordre dégénératif, inflammatoire, atteignent les reins, le foie, les poumons : on a noté des hémorragies cérébrales multiples (Erb, Fischer), des altérations variées du système nerveux ; sclérose des cellules ganglionnaires (Shuma), dégénérescence des cordons médullaires (Külbs) et des cellules des ganglions sympathiques (Heddinger), etc. Mais, sans nul doute, ce sont les lésions de l'appareil cardio-vasculaire qui sont les plus remarquables ; on en trouvera plus loin l'étude détaillée.

CHAPITRE IV.

Les glandes surrénales et l'appareil circulatoire.

Sommaire. — I. Effets immédiats produits sur la circulation par les extraits surrénaux et par l'adrénaline. Etude générale de ces effets; mécanisme de l'augmentation de la pression artérielle : *a*) action sur le cœur; *b*) action sur les vaisseaux; comment se produit la vasoconstriction. — Participation des divers territoires vasculaires à la vasoconstriction adrénalinique. effets particuliers au niveau des vaisseaux cérébraux, coronaires et pulmonaires. — Effets circulatoires de l'adrénaline suivant sa voie de pénétration dans l'organisme: voie intra-vasculaire, voie sous-cutanée, ingestion. — Effets circulatoires des adrénalines synthétiques. — Rôle respectif de la corticale et de la médullaire dans les effets circulatoires produits par les extraits surrénaux. — Les substances hypotensives des glandes surrénales.

II. — Effets produits, à longue échéance, par l'adrénaline sur l'appareil cardio-vasculaire. L'athérome expérimental adrenalinique. — Action de l'adrénaline suivant les voies d'introduction. Quantités d'adrénaline nécessaires pour déterminer des lésions. Action de divers facteurs associés à l'adrénaline. Action des diverses adrénalines. — Aspects macroscopique et microscopique des lésions athéromateuses expérimentales. Identité des lésions de l'athérome expérimental et de l'athérome spontané. — Le cœur èt la pression artérielle après injections répétées d'adrénaline. — Mécanisme de l'action athéromatogène de l'adrénaline.

Les travaux qui ont été publiés dans ces quinze dernières années sur les rapports des glandes surrénales et de l'appareil cardio-vasculaire sont, peut-on dire, innombrables. Pour ne pas dépasser le cadre de ce travail, et afin de n'en pas perdre de vue le but principal, nous devrons donc dans cette étude nous borner à retenir et à résumer seuls les faits importants et les mieux établis.

Etudiant tout d'abord les effets généraux produits sur la circulation par les extraits surrénaux et par l'adrénaline, nous envisagerons ensuite le mécanisme de leur action particulière sur les vaisseaux et sur le cœur. Dans une deuxième partie de ce chapitre prendront place les recherches concernant l'influence exercée par l'adrénaline, à longue échéance, sur l'appareil circulatoire, et tout spécialement la question importante de l'athérome expérimental.

I

EFFETS GÉNÉRAUX DES EXTRAITS SURRÉNAUX SUR LA CIRCULATION.

C'est à la même époque, en 1895, qu'Oliver et Schäfer, Cybulsky et Szymonovicz mirent en évidence l'action remarquable qu'exercent les extraits surrénaux sur l'appareil cardio-vasculaire. Si on injecte à un animal, par voie intraveineuse, une certaine quantité d'extrait aqueux de surrénales on observe, après un temps de latence qui ne

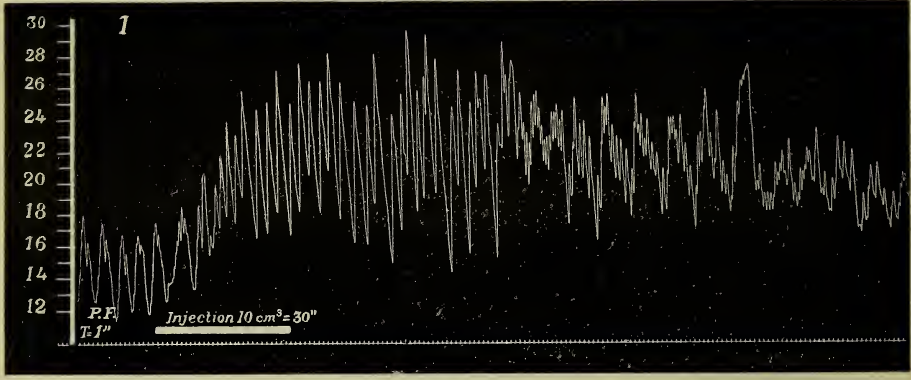


Fig. 45.
Action d'un extrait de surrénale sur la pression artérielle.
Elévation de pression de 12 cent. de mercure; extrait de surrénale humaine normale, au taux de 1 gr. pour 10 cent. cubes de solution salée à 7 p. 1000 (Réduction demi-grandeur).

dépasse guère 20 secondes, une augmentation énorme de la pression artérielle. Celle-ci s'accompagne d'un ralentissement, puis d'une accélération du cœur; elle se maintient quelque temps (2 à 4 minutes) à un niveau élevé, puis retombe graduellement à son point de départ; une hypotension atteignant quelquefois plusieurs centimètres de mercure peut passagèrement succéder à la phase d'hypertension. L'ensemble de ces résultats a été confirmé, dès lors, par un grand nombre d'expérimentateurs, Gottlieb,

Otto von Furth, Hedbom, Cleghorn, Swale Vincent, Langlois, etc. Les extraits surrénaux provenant de différentes espèces animales reproduisent ces mêmes effets (homme, mammifères, grenouilles, etc.) (fig. 45).

Cette action remarquable exercée sur le système cardio-vasculaire a été retrouvée pour l'adrénaline par tous les auteurs, par Houghton, par Battelli, qui a déterminé les doses minima actives, par Josserand qui a comparé l'action du chlorhydrate d'adrénaline à celle des extraits. Il est bien démontré aujourd'hui que le pouvoir hypertensif des extraits surrénaux est dû à l'adrénaline qu'ils contiennent, et se trouve en rapport avec la quantité de principe actif que renferme la glande. Au cours d'états pathologiques

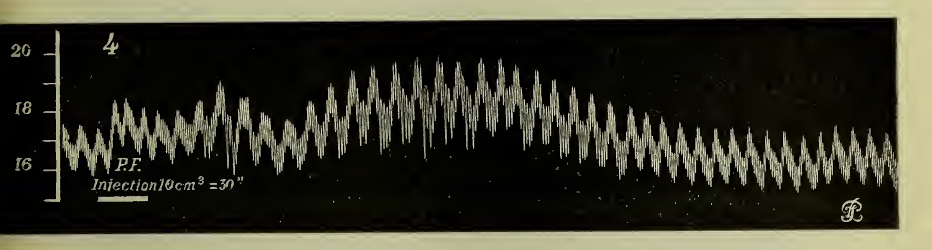


Fig. 46.

Action d'un extrait de surrénale d'Addisonien.

Elévation de pression de 1 à 2 cent. de mercure ; extrait au même taux que dans la figure précédente (Réduction demi-grandeur).

divers, les extraits des glandes surrénales malades peuvent, comme nous le verrons, perdre leur pouvoir hypertensif (fig. 46).

L'hypertension produite par les extraits surrénaux ou par l'adrénaline, est plus marquée encore lorsque l'influence des vagues est suspendue, soit par atropinisation (Bardier et Baylac), soit par vagotomie double (Gerhard). L'augmentation de pression peut atteindre ainsi une valeur double ou triple de celle qu'elle avait auparavant.

L'effet hypertensif est manifeste avec des doses minimes de substance et on peut même dire qu'il est relativement proportionnel à la quantité d'adrénaline injectée : c'est d'ailleurs là un fait qui a servi de base à certains auteurs, à Battelli, pour instituer une méthode de caractérisation

et de dosage de l'adrénaline. Quelques chiffres sont à ce point de vue démonstratifs :

Dose d'adrénaline, en mmgr., injectée dans les veines, par kilog. d'animal.	Valeur de l'augmentation de pression en mm. Hg.
De 0 mmgr 0005 à 0,002	15 à 25 mm. Hg.
0,005	50 mm. Hg.
0,01	80 à 100 mm. Hg.

L'élévation maximale de pression est obtenue par injection de 0 mmgr. 1 d'adrénaline, des doses plus fortes produisant rapidement des effets toxiques (fibrillation, œdème pulmonaire, etc.). Nous avons dit précédemment, en effet, que la dose toxique dépassait de beaucoup la dose nécessaire pour l'obtention des effets physiologiques.

Mécanisme de l'augmentation de pression artérielle. — En présence de l'augmentation de pression artérielle que produit l'injection d'extrait surrénal, on doit rechercher quelles modifications surviennent dans l'état physiologique des deux facteurs principaux qui tiennent sous leur dépendance la régulation de la tension sanguine : il y a lieu, en un mot, d'étudier successivement l'action exercée par l'adrénaline sur le cœur et sur les vaisseaux.

a) *Action sur le cœur.* — La preuve d'une action exercée sur le cœur par l'adrénaline réside dans les expériences d'Oliver et Schäfer sur le cœur isolé, de Gottlieb, von Fürth, Hedbom, Bardier, Cleghorn, Gerhardt, Clopatt, Biedl et Reiner, Langlois, Carnot et Josserand. Ces auteurs ont constaté, à la fois, l'augmentation d'énergie du muscle cardiaque, et le ralentissement des battements puis leur accélération (fig. 47). Il semble que l'élévation de la pression et le ralentissement du cœur soient corrélatifs, mais on peut observer ce dernier avant toute augmentation de la tension (Lépine).

Quel est le mécanisme de l'action exercée sur le cœur par l'adrénaline ? Mathieu a montré que cet effet est dû à une excitation des centres bulbaires, d'une part, et, d'autre part, à une action périphérique : excitation momentanée du système modérateur intra-cardiaque qui ne tarde pas à perdre ses propriétés, mais pour un certain temps seulement. En effet, après une première période de pulsations

très ralenties, pendant laquelle les vagues sont encore excitables, subitement la pression artérielle augmente encore, et le cœur s'accélère : à ce moment le pneumogastrique est inexcitable, mais cette inexcitabilité ne dure qu'un laps de temps très court (fig. 48).

La section des vagues, l'atropine ne suppriment pas

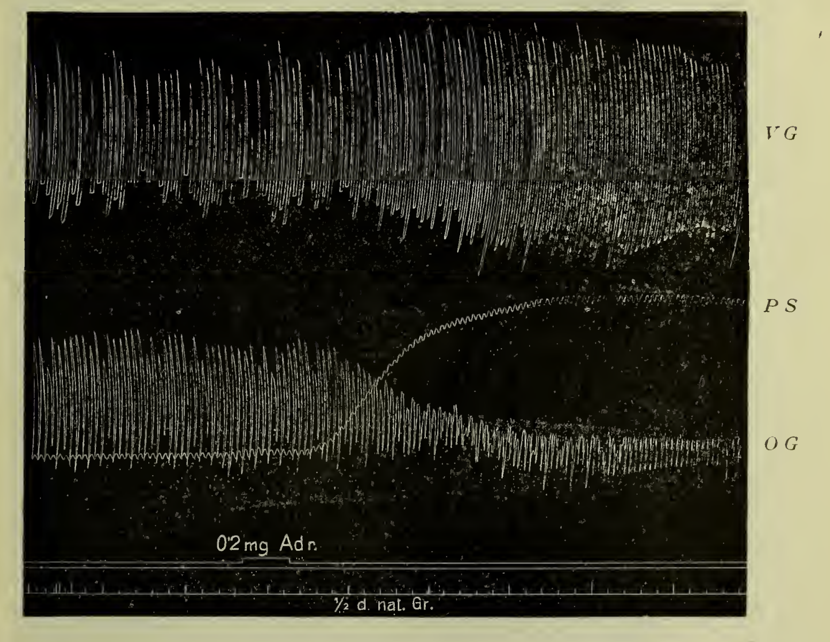


Fig. 47.
Action de l'adrénaline sur le cœur chez le chat atropinisé.
P. S., Pression sanguine; *O. G.*, Oreillette gauche;
V. G., Ventricule gauche (Biedl).

entièrement cette tendance du cœur à se ralentir. On doit donc tenir compte d'une action périphérique importante. Celle-ci se produit-elle directement, par action sur le muscle cardiaque, ou emprunte-t-elle l'intermédiaire des ganglions nerveux. Pour Oliver et Schäfer, il s'agit d'une influence purement musculaire. D'après Gottlieb, au contraire, l'extrait surrénal est un excitant énergique ganglionnaire. On a invoqué également un effet sur les terminaisons sympa-

thiques des nerfs accélérateurs : l'adrénaline ne produit aucun ralentissement sur le cœur des invertébrés (Eliott), et l'efficacité de son action sur le cœur embryonnaire dépend de la présence ou de l'absence des éléments sympathiques propres (Scot-Macfie, Kuliabko, Biedl). Dixon a pu conclure, d'une série d'expériences sur les effets de l'apocodéine et de l'adrénaline, que cette dernière substance agit en excitant les éléments terminaux sympathiques stimulateurs de l'activité cardiaque.

Certaines observations faites d'après des électrocardiogrammes par Kahn, Rothberger et Winterberger, plaident également en faveur de ce mécanisme d'action.

Tous ces faits engagent à conclure que les modifications du rythme cardiaque sous l'influence de l'adrénaline constituent la manifestation d'un effet propre de la substance sur le cœur.

Il est remarquable enfin de constater que le cœur, après intoxication par le chloral, les sels de potasse, peut présenter à nouveau, sous l'influence de l'adrénaline, des systoles énergiques, rapides, la pression remontant à un chiffre voisin de la normale.

b) *Action sur les vaisseaux*. — Si, en même temps qu'on mesure la pression artérielle, on examine les phénomènes circulatoires qui se passent au niveau des divers organes, en particulier à l'aide de pléthysmographes placés au niveau de la muqueuse nasale, du rein, de la rate, etc., on constate que ces organes pâlissent, subissent une diminution de volume très appréciable par la méthode graphique (fig. 49). Ces faits signalés par Oliver et Schäfer dès leurs premières recherches et confirmés ultérieurement par tous les physiologistes, prouvent donc l'intervention d'un mécanisme de vaso-constriction qui rend compte déjà des modifications survenues dans le taux normal de la pression sanguine. D'ailleurs, cette vaso-constriction peut se manifester de façon très évidente par simple inspection, à la suite de l'application d'adrénaline sur les muqueuses ; celles-ci pâlissent très rapidement.

Si la cause de l'augmentation de la pression sanguine réside dans la vaso-constriction, une nouvelle question se pose, celle de savoir quel est le mécanisme même de cette action vaso-constrictrice.

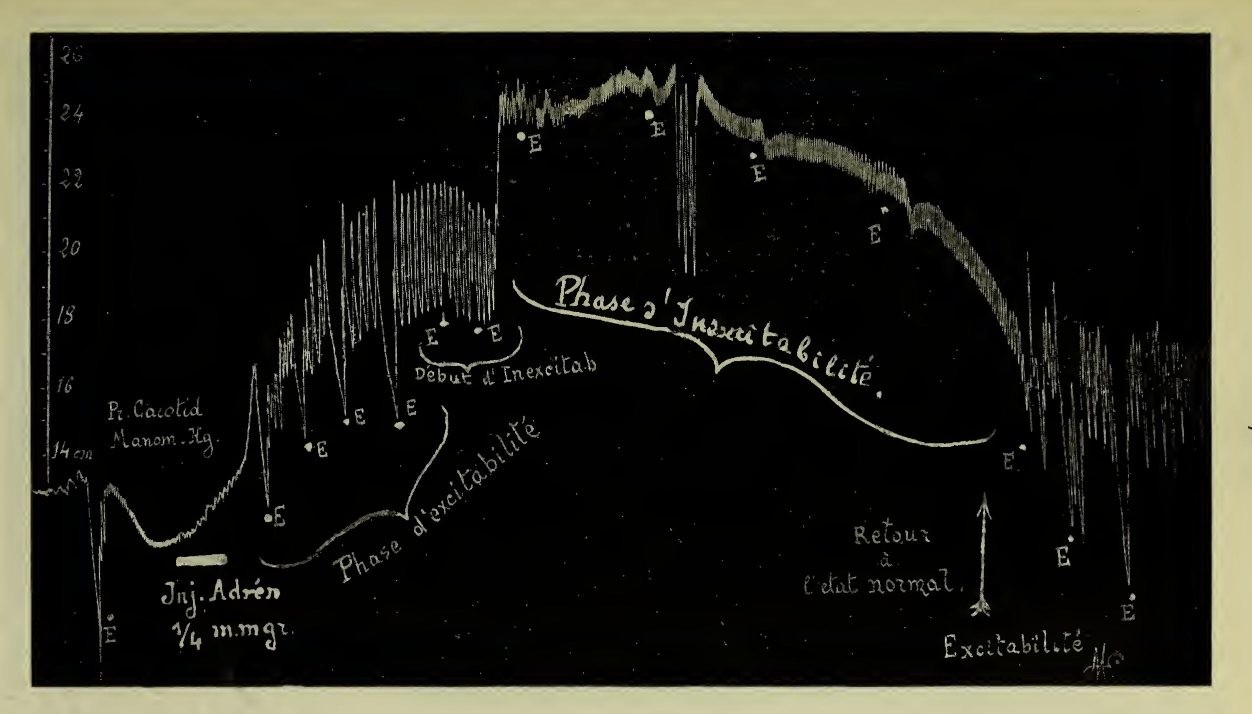


Fig. 48.

Action de l'adrénaline sur le cœur et la pression sanguine. — En même temps que la pression artérielle s'élève, le cœur se ralentit; pendant cette *première phase*, les vagues sont encore excitables. Dans une *deuxième phase* (inexcitabilité des vagues), le cœur s'accélère et la pression s'élève davantage encore. Dans une *troisième phase*, retour à l'état normal. (Tracé de la collection du Laboratoire de Physiologie de Nancy).

Pour Cybulsky et Szymonovicz, il s'agit d'un effet d'origine médullaire, dû à l'excitation des centres vaso-moteurs de la moelle allongée. Des faits nombreux prouvent que cette conception est inexacte: Oliver et Schäfer, confirmés par d'autres auteurs, ont montré, en effet, qu'après destruction de la moelle chez la grenouille, l'injection d'adrénaline détermine ses effets habituels. Ceux-ci se produisent encore après destruction de tout le système nerveux central (Biedl, Velich), après section des deux splanchniques (Boruttau).

Biedl a prouvé également que chez les animaux dont on a détruit entièrement les centres nerveux, on peut cependant maintenir la pression sanguine, pendant des heures, à un taux anormalement élevé (140 à 160 mil. Hg) par injection continue d'une solution très diluée d'adrénaline. Enfin Gottlieb a vu se produire encore l'effet hypertensif après mise hors de cause de ces centres par des narcotiques, chloroforme, chloral.

Cependant, comme on l'a fait remarquer, il ne faut peut-être pas nier toute collaboration des centres nerveux vaso-moteurs dans la genèse de ces effets d'hypertension et de vaso-constriction : en effet, chez les animaux normaux, l'action de l'adrénaline se manifeste de façon beaucoup plus marquée, à doses beaucoup plus faibles, que chez les animaux dont on a détruit le système nerveux central. D'après Velecki, les effets observés seraient, dans ce dernier cas, trois cent fois moins marqués que dans le précédent. Il semble que cette intervention du système nerveux central puisse s'expliquer par l'excitation secondaire des centres vaso-moteurs, excitation provoquée par l'anémie et surtout par l'hypertension intracrânienne consécutives aux effets circulatoires généraux. Biedl et Reiner, dans des expériences confirmées par Filehn et Biberfeld ont établi, en effet, que les effets vaso-constricteurs et le ralentissement cardiaque observés durant la phase d'hypertension produite par l'adrénaline, reconnaissent pour cause une irritation mécanique des centres vaso-constricteurs et des centres du vague, consécutive à l'augmentation de la pression intracrânienne.

Quoiqu'il en soit, la vaso-constriction provoquée par l'extrait capsulaire ou par l'adrénaline reconnaît donc une action plutôt périphérique que centrale. Cet effet remar-

quable et électif sur les vaisseaux n'est d'ailleurs qu'un cas particulier de l'action générale exercée par l'adrénaline sur le système neuro-musculaire. Aussi y a-t-il lieu, à cette

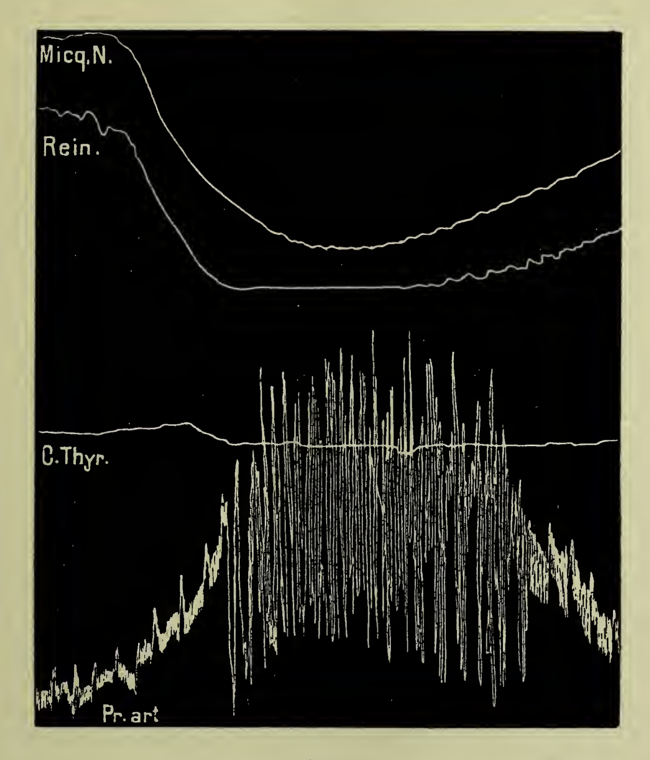


Fig. 49.
Effets de l'extrait surrénal en injection intravasculaire (tracé à la quatrième minute).

La pression artérielle s'élève, le pouls devient ample et fort. En même temps, il y a vaso-constriction dans les trois organes explorés : Muqueuse nasale (*Muq. N.*) ; Rein (*Rein*) ; Corps thyroïde (*C. Thyr.*). Ensuite, retour progressif à la normale (avec légère vaso-dilatation secondaire non figurée ici) (Hallion).

occasion, de pousser plus loin l'analyse, d'étudier le mécanisme intime de cette action générale, en recherchant si elle s'exerce directement sur les éléments contractiles ou au contraire si elle n'agit sur eux que par l'intermédiaire du système nerveux périphérique.

Boruttau, Lewandowsky, Langley, Doyon, Eliott ont fait remarquer tout d'abord que l'adrénaline agit sur tous les muscles innervés par le sympathique (muscles des vaisseaux, de l'œil, de l'intestin, etc.) et qu'il y a un parallélisme frappant entre les effets tantôt dynamiques, tantôt inhibiteurs produits sur ces muscles par cette substance et par l'excitation des filets sympathiques qui s'y rendent. Lewandowsky, Langley, constatant alors qu'après section nerveuse et dégénérescence du nerf, l'adrénaline agit encore aussi nettement, en conclurent que son action est purement musculaire. Mais, divers faits dus en particulier à Brodie et Dixon, à Eliott, ne tardèrent pas à modifier cette manière de voir qui semblait cependant reposer sur des bases expérimentales sérieuses.

Brodie et Dixon établissent que l'apocodéine empêche l'adrénaline de produire ses effets accoutumés sur les muscles, bien que ceux-ci aient entièrement conservé leur contractilité. Une conclusion s'imposait à la suite de ces expériences : l'apocodéine soustrait à l'action de l'adrénaline le tissu même qui se trouve être le récepteur de l'excitation adrénalinique, et Brodie et Dixon en arrivent à localiser le point soumis à l'excitation adrénalinique dans les terminaisons ultimes des filets sympathiques, qu'ils définissent « articulation de liaison entre le nerf et le muscle, n'appartenant comme élément constitutif ni à la fibre nerveuse, ni à la fibre musculaire ». C'est, suivant leur expression, le « neuro-muscular junctional tissue » qui ne subirait aucune dégénérescence après section des nerfs. Le centre trophique de cette formation spéciale se trouvant, en effet, à la périphérie et non dans la cellule nerveuse centrale, on conçoit que l'excitabilité n'en soit pas abolie par une section dégénérative du nerf ; au contraire même, comme Eliott l'a montré, on observe une véritable hyperexcitabilité pour l'adrénaline, qui a été d'ailleurs démontrée dans des expériences portant sur le muscle rétracteur du pénis du rat, sur les muscles pilo-moteurs, et la musculature des vaisseaux.

En somme, on peut penser que l'adrénaline entraîne un état de véritable surexcitation des terminaisons sympathiques, et cette idée très plausible, basée sur des faits expérimentaux, permet d'expliquer divers résultats particuliers de l'action de cette substance (inefficacité des excitations du vague, du dépresseur, etc.).

Participation des divers territoires vasculaires à la vaso-constriction adrénalinique. — Si, sous la peau de l'oreille d'un lapin, on injecte quelques gouttes de chlorhydrate d'adrénaline au millième, on voit bientôt l'oreille pâlir, la température locale s'abaisser ; par transparence, on n'aperçoit presque plus les gros vaisseaux centraux, les petits ayant complètement disparu. A cette vaso-constriction, qui dure en général dix à quinze minutes, fait suite de façon plus ou moins constante une période de vaso-dilatation. Ces phénomènes se produisent encore après arrachement du ganglion cervical supérieur (Josué) où après suppression de l'innervation vaso-motrice de l'oreille par section du sympathique et de la troisième paire cervicale (J. et Clara Meltzer).

Au niveau de la conjonctive, il en est de même ; Dor a observé ainsi une vaso-constriction durant plusieurs heures. Sur la muqueuse nasale, une goutte d'adrénaline à $\frac{1}{1000}$ provoque presque immédiatement une anémie extrême, la muqueuse devient pour ainsi dire exsangue. Au niveau de la peau, la vaso-constriction est également très manifeste. Sur le mésentère, la rate, les reins d'un animal, après laparotomie, on constate très nettement aussitôt après application d'adrénaline une ischémie considérable.

Ces diverses constatations sont importantes ; elles ont conduit, en effet, à des applications thérapeutiques de l'adrénaline extrêmement précieuses.

La vaso-constriction que produit l'adrénaline peut être démontrée également, de façon manifeste, par la méthode des circulations artificielles à travers des territoires vasculaires importants ,maintenus en vie.

Läven a montré qu'une solution d'adrénaline très diluée, circulant à travers les vaisseaux d'une grenouille dont la moelle et le cerveau sont détruits, entraîne une vaso-constriction considérable comme le prouve la diminution de la vitesse d'écoulement du liquide par l'extrémité d'un segment vasculaire sectionné. Nous avons insisté antérieurement sur cette expérience, qui a été utilisée par Trendelenburg et après lui par nombre d'auteurs, comme méthode de caractérisation et de dosage de l'adrénaline.

Chez les Mammifères (Pick, Biedl), des faits identiques peuvent être constatés. Salvioli, par une technique compa-

rable aux précédentes, faisant circuler dans les vaisseaux du train postérieur d'un chien une solution d'extrait surrénal, observe une vaso-constriction très nette. Vient-on, au contraire, à laisser une patte en rapport avec le système nerveux central par l'intermédiaire du sciatique, alors qu'elle est complètement isolée du reste du corps de l'animal, lorsqu'on injecte de l'extrait capsulaire dans la circulation générale, on ne voit aucune vaso-constriction s'y produire : celle-ci ne dépend donc pas d'une excitation des centres vaso-moteurs.

Cependant, toutes les régions vasculaires ne sont pas également sensibles à l'action de l'adrénaline et on conçoit la nécessité qu'il y a pour le médecin à connaître l'effet local qu'exerce cette substance, en particulier sur les organes, si l'on veut avec certitude en utiliser les remarquables propriétés hémostatiques.

Lorsque l'adrénaline est injectée directement dans la circulation générale, ce sont les organes du territoire du splanchnique qui présentent la constriction maximale. Mais, il est des vaisseaux, en particulier ceux du poumon, du cerveau, du cœur, qui ne participent pas à cette vaso-constriction, mais peuvent subir même une dilatation. Joannescu a montré que la vaso-constriction, pour certains organes comme le rein, se produit déjà sous l'influence de quantités d'adrénaline incapables encore d'élever la pression sanguine. Mais il en est plusieurs autres où la vaso-constriction débute à peine que déjà la pression artérielle générale s'élève. Dans ces conditions, on peut concevoir que le sang aura plus de tendance à se trouver chassé dans ces territoires vasculaires qui, moins contractés, non seulement lui offrent une résistance moindre, mais aussi, sous la poussée, se laissent pour ainsi dire passivement dilater.

Au sujet des vaisseaux du cerveau, Bayliss, Hill, Gerhardt, Spina n'ont constaté aucun effet constricteur (plutôt même une vaso-dilatation) sous l'influence des extraits surrénaux. Par contre, Pick, Cyon, Kahn, Neujean, Brodie, Wiechowsky accordent à l'adrénaline un pouvoir vaso-constricteur. Biedl et Reiner ont vu que, par application locale, la vaso-constriction se produit, mais est incapable de se maintenir dès que la pression générale s'élève. Cette vaso-constriction des vaisseaux du cerveau a pu être mise

nettement en évidence par PROTOPOPOW, puis par WIGGERS. L'adjonction d'adrénaline au liquide d'une circulation artificielle dans le cerveau du chien produit, en effet, une diminution nette de la vitesse d'écoulement de ce liquide, preuve de la vaso-constriction vasculaire. Tout récemment, HEGER est arrivé aux mêmes conclusions.

Ainsi que LANGENDORFF l'a montré, le système vasculaire intra-cardiaque échappe à l'action de l'adrénaline. Des morceaux de l'artère coronaire, détachés, non seulement ne montrent pas, *in vitro,* de contractions lorsqu'on les met en contact avec l'adrénaline, mais au contraire de la dilatation. Ce fait a été confirmé par PAL, de même que par DE BONIS et SUSANNA.

ELIOTT, BRODIE et CULLIS ont pu mettre en évidence, dans les coronaires, l'existence de fibres vaso-constrictrices et vaso-dilatatrices provenant du sympathique. Les premières sont les plus excitables, mais l'action des dilatatrices, plus intense, l'emporte secondairement sur elles, surtout sous l'influence de fortes doses d'adrénaline. On comprend d'ailleurs l'utilité d'une disposition de ce genre, étant donné que le cœur doit travailler davantage quand l'organisme est surchargé de produits vaso-constricteurs ; il ne pourrait accomplir cette besogne si son système circulatoire était lui aussi influencé par ces mêmes poisons.

VELICH, GERHARDT, BRODIE et DIXON n'ont pu constater de façon nette la vaso-constriction des vaisseaux pulmonaires. PLUMIER, puis WIGGERS concluent au contraire à l'existence de cette vaso-constriction. PETITJEAN observe des résultats identiques à ceux que notèrent BIEDL et REINER dans leurs recherches sur l'action exercée au niveau des vaisseaux cérébraux. Si HEGER, en 1912, conclut à l'absence d'action constrictrice de l'adrénaline sur les vaisseaux pulmonaires, les expériences plus récentes encore de LANGLOIS et DESBOUIS viennent donner la raison de tous ces faits contradictoires. Ces auteurs ont établi que, au niveau des veines pulmonaires, l'adrénaline entraîne à forte dose une vaso-constriction plus intense encore que la vaso-constriction périphérique; que à très faible dose (au-dessous de $\frac{1}{10}$ de mmgr.), il se produit peut-être une vaso-dilatation, en tous cas, une vaso-constriction beaucoup moins marquée que la vaso-constriction périphérique.

En somme, si l'on écarte les faits particuliers concernant la circulation coronaire, on voit qu'il est possible, à l'heure actuelle, de fournir la raison des divergences que présentent ces résultats expérimentaux. A côté de la vaso-dilatation secondaire produite passivement, par effraction, faisant suite à un début de vaso-constriction, on doit tenir grand compte des doses d'adrénaline injectées. Comme l'ont écrit Langlois et Desbouis, n'est-il pas extrêmement fréquent que des substances toxiques ou autres produisent des effets inverses suivant qu'on varie la dose employée. Telles substances, les anesthésiques par exemple, excitantes à petite dose, ne sont-elles pas inhibitrices à dose plus considérable. Hoskins, pour l'adrénaline, a pu ainsi accorder entre eux des résultats très divergents, concernant l'action de cette substance sur la musculature intestinale : à faible dose, elle est inhibitrice, à forte dose elle produit au contraire des effets dynamiques.

Effets circulatoires de l'adrénaline suivant sa voie de pénétration dans l'organisme. — La voie d'injection des extraits surrénaux ou de l'adrénaline a une influence importante dans les effets circulatoires produits. En effet, c'est par voie intraveineuse que ces substances possèdent leur maximum d'activité. Injectées dans les artères, à forte dose, elles produisent leur action hypertensive habituelle (Langlois) ; mais, avec des doses faibles, les résultats sont différents : par exemple, un quart de milligramme d'adrénaline provoque, injecté dans une veine, une élévation de 17 cm 5, et pénétrant par une artère reste inefficace (Carnot et Josserand) : une partie de la substance semble donc arrêtée dans la traversée du réseau capillaire périphérique.

L'injection par la veine porte fournit des résultats de même ordre : l'élévation de pression est nulle pour les doses moyennes et, comparativement, plus faible que dans les veines périphériques pour les doses fortes. Dans le bout d'une artère mésentérique, l'adrénaline devant traverser successivement le réseau intestinal et le réseau hépatique, les phénomènes sont moins marqués encore : l'injection de doses de 0 mgr. 25, 0 mgr. 50, ou même 1 milligr. restant sans effet. Ces résultats expérimentaux dus à Carnot et Josserand sont intéressants, ils mettent bien en évidence l'influence du foie, et confirment pour l'adrénaline, ce que

Roger avait déjà prouvé, dans les mêmes conditions, pour divers produits toxiques.

L'injection sous-cutanée d'adrénaline exerce un effet moins sensible sur la pression sanguine, surtout si on compare les doses nécessaires pour produire une action dans ce cas et par voie veineuse. Chez le lapin, Biedl a vu se produire des oscillations périodiques de la pression sans hypertension nette. La cause de cette moindre influence réside, pour la plupart des auteurs, en la vaso-constriction locale que produit l'injection d'adrénaline : cette substance, en effet, serait détruite sur place, en partie tout au moins, dans ses $\frac{94}{100}$, pour Straub.

L'injection pratiquée dans les parenchymes d'organes, dans le foie, le poumon, ne produit aucun effet, ni immédiat, ni tardif (Carnot et Josserand). Faite dans les muscles, elle garderait, d'après Auer et Meltzer, sa puissance hypertensive. Mais la plupart des auteurs s'accordent pour conclure que dans ce cas encore elle est inefficace. La vaso-constriction que produit l'adrénaline au point d'injection l'empêcherait de pénétrer dans la circulation générale : on peut, d'ailleurs, mettre sa présence en évidence dans le muscle injecté un certain temps après le moment de l'injection ; en effet, l'extrait de ce muscle est doué de propriétés nettement hypertensives (Patta).

L'ingestion d'adrénaline ne produit aucune modification de la circulation générale ; cependant, d'après quelques recherches, on pourrait constater, assez longtemps après la pénétration dans l'estomac, une hypertension artérielle fugace. Elle agit surtout par vaso-constriction sur les vaisseaux du tractus digestif.

Ces faits sont entièrement d'accord avec ceux que nous avons signalés précédemment en étudiant la variabilité du pouvoir toxique de l'adrénaline, suivant sa voie de pénétration dans l'organisme. Il en découle une conclusion importante, pour son application thérapeutique, la nécessité, afin d'obtenir les effets maximums, d'utiliser la voie intraveineuse, ou tout au moins l'injection sous-cutanée.

Effets circulatoires des adrénalines synthétiques. — Il existe plusieurs adrénalines synthétiques dont

on a recherché les effets cardio-vasculaires, en les comparant à ceux que produit l'adrénaline naturelle, extractive.

Ces recherches ont été poursuivies surtout par Cushing, Abderhalden et Müller, Fröhlich, Thies, Slavu, Kautzsch, et plus récemment par Ogawa. On en peut conclure que, des deux adrénalines synthétiques droite et gauche, c'est la gauche qui possède l'action la plus marquée sur les vaisseaux, la forme dextrogyre étant presque inactive. En effet, au point de vue de l'action sur la pression sanguine, l'adrénaline gauche se comporte d'une manière à peu près identique à l'adrénaline naturelle, tandis que, par contre, l'adrénaline droite n'exerce qu'une action faible sur la circulation (action douze à quinze fois moindre que celle de l'adrénaline gauche).

Ogawa a montré, par des circulations artificielles dans des segments vasculaires et dans des organes, que ces deux adrénalines produisent, elles aussi, de la vaso-constriction à doses suffisantes. Mais, des quantités extrêmement faibles de ces substances peuvent entraîner tout d'abord une vaso-dilatation ; ce fait est, en somme, comparable à celui que nous avons signalé précédemment à propos de l'adrénaline naturelle. Enfin, Ogawa a démontré que le mécanisme intime de l'action des adrénalines synthétiques était identique à celui que nous avons étudié pour l'adrénaline naturelle (action sur le tissu de jonction neuro-musculaire).

Fröhlich a vu que l'adrénaline droite, en injection intraveineuse, crée un état tel que des injections ultérieures d'adrénaline gauche et même d'adrénaline extractive, restent inefficaces. Ces conclusions n'ont pas été confirmées par Abderhalden, Kautzsch et Müller. Cependant, de nouvelles expériences de Frölich, d'Ogawa, semblent prouver que cette sorte de protection exercée par l'adrénaline droite vis-à-vis des autres adrénalines existe réellement.

Rappelons enfin que certaines substances, chimiquement proches de l'adrénaline, possèdent elles aussi des propriétés cardio-vasculaires analogues. Tiffeneau a montré ainsi que le chlorhydrate de dioxybenzylmonométhylamine produit une élévation de la pression sanguine, mais que cet effet physiologique reste environ cent fois moins marqué que celui de l'adrénaline.

Rôle respectif de la corticale et de la médullaire dans les effets circulatoires des extraits surrénaux. — La glande surrénale étant composée anatomiquement de deux parties différentes, la substance corticale et la substance médullaire, on doit se demander quelle est la part revenant à chacune d'entre elles dans l'action qu'exercent les extraits surrénaux, en totalité, sur la circulation. Le fait que l'adrénaline possède ces effets hypertensifs remarquables et que, d'autre part, elle est sécrétée par la médullaire, engage au premier abord à conclure que c'est à cette dernière substance que sont dues les propriétés des extraits totaux.

Pour Dor, la corticale elle-même sécréterait de l'adrénaline; Abelous, Soulié, Toujan, concluent également, d'expériences faites *in vitro,* sur la formation de l'adrénaline au cours de l'autolyse que la corticale renferme de notables quantités de cette substance. Mulon défend, lui aussi, cette opinion ; cependant les recherches de nombre d'auteurs prouvent que la corticale ne donne pas les réactions caractéristiques de l'adrénaline.

Au point de vue physiologique, Salvioli et Pezzolini ont, les premiers, montré que les extraits de substance corticale possèdent la propriété d'élever la pression sanguine, mais que la puissance hypertensive des extraits médullaires est beaucoup plus considérable que celle des extraits corticaux. Toujan a constaté cette action hypertensive que Josué et Bloch ont étudié à nouveau. Ces deux auteurs se sont adressés en particulier à l'adénome cortical de la surrénale du cheval ; les extraits ainsi préparés élèvent la pression, renforcent la systole cardiaque et ralentissent le rythme du cœur.

Les récentes recherches de Kohn et Fuchs s'élèvent contre les conclusions des travaux précédents. Si on prélève quelques heures seulement après la mort de l'animal la corticale des capsules surrénales, celle-ci produit une élévation de la pression sanguine ; si, au contraire, on sépare immédiatement après la mort la médullaire de la corticale, on voit que les extraits de cette dernière substance ne possèdent plus cette action vasculaire. D'après ces auteurs, l'imbibition de la corticale par de l'adrénaline venant de la médullaire, rendue possible dans la première expérience,

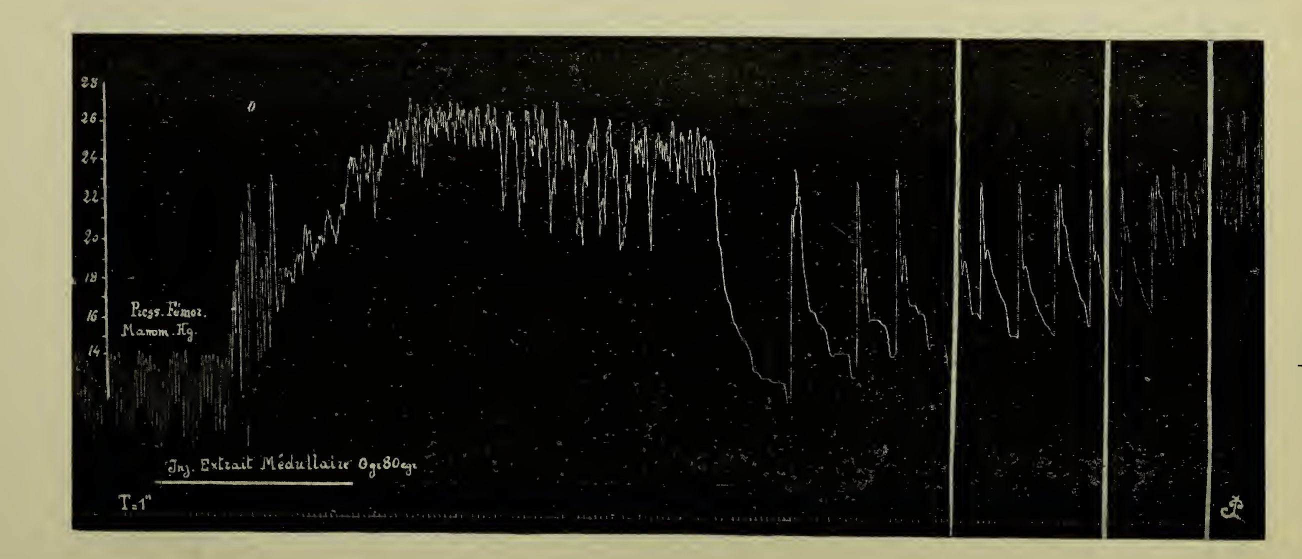


Fig. 50.

Action sur la pression sanguine de l'extrait *médullaire* surrénal. — Comparer avec la figure 51 (Extrait cortical à dose même plus forte). L'élévation de pression est considérable, de 14 cent. Hg., le ralentissement cardiaque et la durée générale de l'action beaucoup plus marqués.

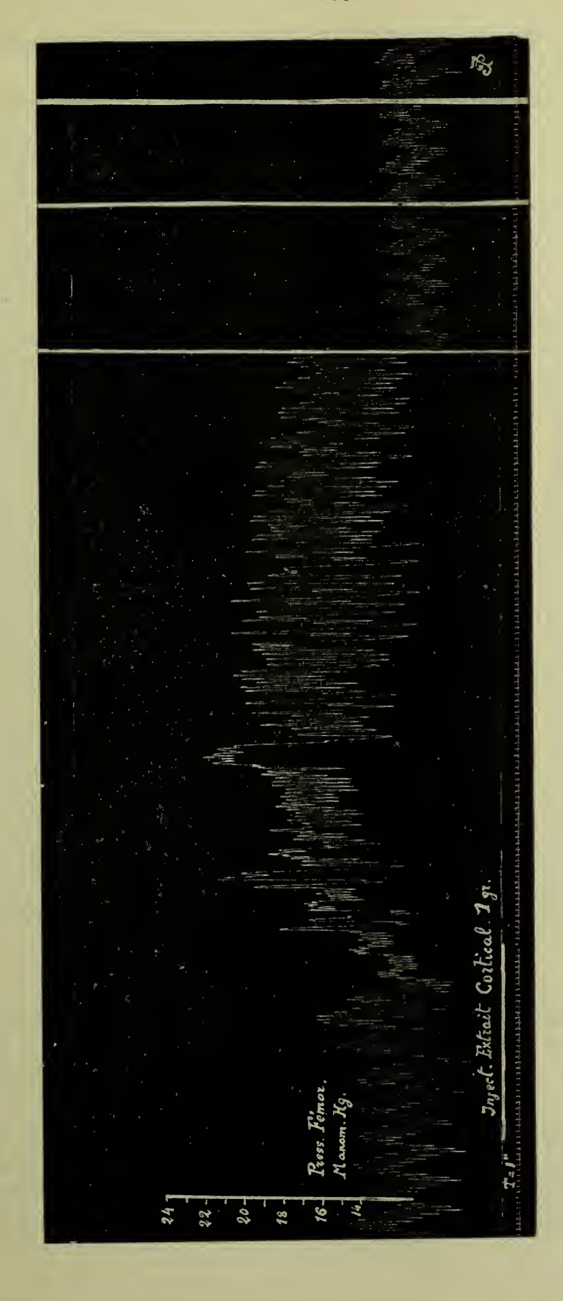


Fig. 51.

Action sur la pression sanguine de l'extrait *cortical* surrénal.
Effet hypertensif et durée du phénomène beaucoup moins marqués que dans le cas d'extrait médullaire.

n'a plus lieu lorsque les deux substances sont séparées dès la mort de l'animal.

D'une série d'expériences poursuivies à ce sujet, nous pouvons conclure que les extraits corticaux possèdent, en effet, une action sur la circulation, mais que les effets hypertensifs qu'ils produisent sont à peine marqués et à peine sensibles si on les compare à ceux qu'entraînent les extraits médullaires. Dans les mêmes conditions expérimentales, un gramme d'extrait cortical élève la pression artérielle moyenne de 3 à 4 cent. de mercure, pendant 3 ou 4 minutes au plus, alors que sous l'influence de 0 gr. 80 d'extrait médullaire, l'hypertension atteint le chiffre de 13 ou 14 cent. de mercure (de 12 cent. Hg monte à 26, 28 cent.), et n'a pas entièrement disparu au bout de 10 à 15 minutes (fig. 50 et 51). En somme, les effets hypertensifs des extraits de substance corticale, niés par certains auteurs, sont en tout cas trop peu marqués pour qu'on puisse parler d'une fonction hypertensive du cortex. Comme nous le verrons, ces conclusions ont leur importance en pathologie ; nous ajouterons, à ce point de vue, que les extraits d'adénomes corticaux provenant de surrénales humaines ne possèdent pas une action hypertensive plus nette et plus marquée que celle d'extraits de corticale normale (au contraire leur action paraît moins manifeste encore).

Austoni a, récemment, étudié l'action sur le cœur des extraits séparés de médullaire et de corticale. A faible dose, sur le cœur isolé, l'extrait médullaire renforce les contractions ; à forte dose, il accélère les battements, augmente le tonus du myocarde. L'extrait cortical contiendrait un principe à effet antagoniste du précédent ; il ralentit et affaiblit les contractions cardiaques par une action sur l'appareil nerveux inhibiteur.

Les substances hypotensives des glandes surrénales. — On peut voir, après injection d'adrénaline, à la phase d'hypertension, succéder quelquefois une période d'hypotension artérielle assez prolongée. D'autre part, au niveau de certains territoires vasculaires se manifeste également dans les mêmes conditions une vaso-dilatation. Ces faits, dont nous avons étudié précédemment le mécanisme pathogénique, sont à différencier entièrement de ceux qui

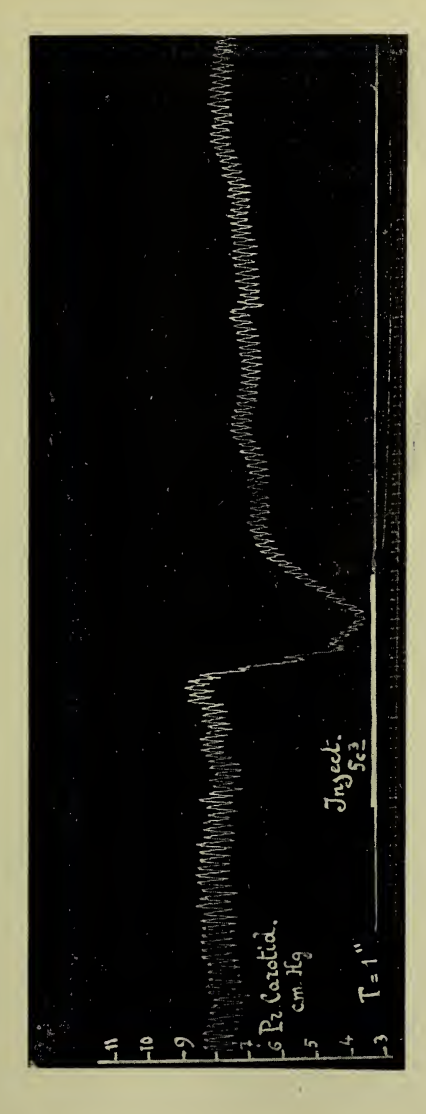


Fig. 52.
Les substances hypotensives des extraits surrénaux.
Action du pigment rouge sur la pression sanguine (Extraction par la méthode de Roger).

prouvent que, dans les extraits surrénaux, existent des substances douées de propriétés hypotensives ou vaso-dilatatrices.

Nous avons dit qu'il a été possible de caractériser dans

les glandes surrénales de la choline ; d'après certains auteurs, pour Gautrelet en particulier, cette substance serait hypotensive et par là même pourrait être considérée comme l'antagoniste de l'adrénaline. Mais des recherches plus nombreuses de Modrakowsky, de Busquet et Pachon, de nous-même, ont prouvé que l'effet circulatoire de la choline était, au contraire, caractérisé par l'élévation de la pression sanguine. On peut donc dire avec Studzinski que, s'il y a dans les surrénales un principe hypotenseur, ce ne peut être la choline.

Dans une série de recherches expérimentales, Roger a montré qu'on peut retirer des glandes surrénales des pigments ou des chromogènes exerçant des effets hypotensifs plus ou moins marqués suivant chacun d'eux. Le pigment rouge a une influence très nette mais peu durable, le pigment noir une action intense et prolongée. Les capsules surrénales renferment également des graisses, capables d'abaisser la pression. La technique utilisée par Roger pour ces expériences permet d'affirmer que ces différentes substances ne prennent pas naissance au cours des manipulations, mais qu'elles existent vraisemblablement sous la même forme dans le parenchyme des glandes et sont douées du même pouvoir hypotenseur.

Des recherches, poursuivies récemment par nous sur ce même sujet, concordent entièrement avec les conclusions établies par Roger (fig. 52).

Studzinski, enfin, a pu également extraire des surrénales un principe hypotenseur qui est, pour lui, la vasodilatine de Popielsky ; elle en présente en effet les propriétés principales. L'adrénaline et la vasodilatine sont faciles à séparer dans les extraits de surrénale car la première n'est pas précipitée par l'acide phosphotungstique. tandis que la seconde est entraînée dans le précipité. Pour Studzinski, l'adrénaline agirait sur les muscles lisses et la vasodilatine sur les terminaisons des nerfs vaso-moteurs.

Ainsi se trouve établie la présence dans les capsules surrénales de substances hypotensives : celles-ci peuvent-elles normalement exercer leur influence sur la circulation comme le fait l'adrénaline ? Quel est leur rôle en physiologie et en pathologie, ce sont là autant de questions que les chercheurs auront encore à résoudre.

II.

Dans une étude consacrée à l'influence des glandes surrénales sur l'appareil circulatoire, il y a lieu d'étudier, après l'action physiologique immédiate que produisent les extraits, les modifications survenues dans l'état du cœur et des vaisseaux chez les animaux intoxiqués plus ou moins longuement par les substances retirées des capsules et en particulier par l'adrénaline.

En 1889, au cours de leurs expériences sur les artérites et endocardites infectieuses, Gilbert et Lion avaient réussi à produire des lésions scléro-calcaires des vaisseaux, par injections répétées de toxines microbiennes. Depuis ces premiers travaux, et bien que quelques autres aient été publiés sur le même sujet par Thérèse, Crocq, Pernice, Boinet et Romary, Mollard et Regaud, la question de l'athérome expérimental était un peu délaissée. Elle redevint d'actualité en 1903 ; à cette époque, Josué attira l'attention sur les lésions remarquables que les injections répétées d'adrénaline entraînent au niveau des vaisseaux. Les expériences de cet auteur suscitèrent immédiatement, tant en France qu'à l'étranger, un nombre considérable de travaux.

Ceux-ci ont trait, non seulement à la production de l'athérome par l'adrénaline, ou par des substances de composition physiologique ou chimique semblable : extraits surrénaux, suprarénine, paranéphrine, etc., mais également au mécanisme par lequel le principe actif des capsules entraîne l'athérome. C'est ainsi qu'on a recherché l'influence, sur cette action de l'adrénaline, d'un certain nombre de facteurs physiologiques, pathologiques ou chimiques. On a étudié enfin les rapports pouvant exister, au point de vue structural, entre les lésions athéromateuses produites par l'expérimentation et l'athérome spontané. Ce sont ces différents faits que nous allons successivement passer en revue.

L'athérome expérimental adrénalinique. — L'adrénaline détermine, comme l'a montré Josué, quand on l'injecte dans les veines d'un lapin, à petites doses souvent

répétées, des lésions athéromateuses typiques de l'aorte, ainsi que l'hypertrophie du cœur. Peu après, la découverte de cette intéressante propriété de l'adrénaline était entièrement confirmée par les travaux de Loeper, Josserand, Gouget, Baylac et Albarède, en France ; Erb et von Rzentkowski, en Allemagne. Puis ce sont de nouvelles recherches de Pic et Bonnamour, Feuillié, Fischer, Erb, Hédinger, Braun, Külbs, Lissauer, Stürli, Ziegler, Scheidemandel. En Italie, Boveri, d'Amato et Fagella, Marini, Peserico ; en Russie, Orlowsky ; en Amérique, Loeb et Githens, Pearce et Sauton, etc., publient des faits identiques. La production d'athérome par l'adrénaline est aujourd'hui un fait tellement admis par tous qu'il en est devenu pour ainsi dire banal ; tout l'intérêt qu'il suscita d'abord s'est reporté peu à peu sur la recherche du mécanisme physio-pathologique par lequel s'installent ces lésions athéromateuses, sur les rapports de l'athérome expérimental et de l'athérome spontané, etc.

Action de l'adrénaline suivant les voies d'introduction. — C'est par injection intraveineuse qu'on détermine le plus facilement les lésions cardio-vasculaires.

Par voie sous-cutanée, Josué, Külbs, Fischer, Miller n'ont pu produire aucune lésion aortique, tandis que Baduel, d'Amato et Fagella ont observé dans ces conditions la production de placards athéromateux.

Les injections intra-musculaires (Külbs) ou intra-péritonéales (Fischer) semblent incapables de déterminer des altérations vasculaires. Mais celles-ci sont nettes lorsqu'on pratique des injections intra-trachéales (Külbs) ce qui concorde bien avec la forte toxicité de l'adrénaline introduite par cette voie (Josué).

L'instillation pendant longtemps répétée de grandes quantités d'adrénaline dans les narines de lapins ne produit pas de lésions vasculaires. Ce fait est intéressant au point de vue de la pratique rhinologique où l'on fait grand usage de l'adrénaline (Josué).

Quantités d'adrénaline nécessaires pour déterminer des lésions. — Des quantités extrêmement faibles d'adrénaline suffisent à déterminer des lésions athéroma-

teuses très marquées. C'est ainsi que Josué a observé de l'athérome chez un lapin qui avait reçu huit injections en cinq semaines et, en totalité, 1 milligr. 25 d'adrénaline. Külbs a fait les mêmes constatations après injection intraveineuse de 2 milligr. 5, 3 milligr. 5 et intra-trachéale de 3 milligr. 4. L'un de nous (J. Parisot)) a constaté chez deux lapins des lésions intenses, généralisées à toute l'aorte, après injections de o milligr. 5 et o milligr. 8 d'adrénaline.

La précocité de ces altérations vasculaires, jointe à la faible quantité de substance nécessaire pour les produire, ont conduit certains auteurs à émettre l'objection que dans bon nombre de cas il s'agirait de lésions d'athérome spontané. C'est là une question que nous avons particulièrement envisagée et qui nous a permis de conclure, en effet, à l'existence de l'athérome spontané chez des animaux d'espèces différentes. En particulier, chez le lapin, sans être exceptionnel, il se rencontre dans cinq à sept pour cent des cas. La préexistence possible de lésions de l'aorte, en raison de sa rareté, n'enlève donc rien à la valeur des résultats expérimentaux touchant la reproduction des altérations athéromateuses chez cet animal. Mais, comme nous l'avons dit, afin d'éviter toute cause d'erreur, il y a lieu, pour des recherches de ce genre, de faire porter les investigations sur un nombre assez considérable d'animaux.

L'athérome a été obtenu surtout chez le lapin, âgé de quelques mois. Cependant chez les animaux très jeunes (un à trois mois) on peut l'obtenir. Chez le chien, des résultats négatifs ont été publiés à ce point de vue par Fischer et Mori, Pearce et Stauton. Mais Tarantini et Braun ont pu cependant déterminer chez cet animal des lésions aortiques très nettes ; Boveri a publié également des faits positifs en utilisant le singe.

Action de divers facteurs associés à l'adrénaline. — Certains auteurs ont étudié l'action de l'adrénaline sur des animaux présentant divers états physiologiques ou pathologiques afin de déterminer si ceux-ci empêchaient ou favorisaient la production des lésions athéromateuses.

La castration semble constituer une condition très favorable, dans les deux sexes, à la production de l'athérome expérimental (Lortat-Jacob et Sabaréanu, Lortat-Jacob et Laubry).

Si pour Lortat-Jacob et Sabaréanu, la thyroïdectomie entrave l'action athéromatogène de l'adrénaline, pour Geo Loeb et Githens, elle ne paraît avoir aucun effet.

La grossesse ne semble pas avoir une influence favorisante sur l'action de l'athérome pour Loeb et Fleischer, Thévenot ; Gouget, Pic et Bonnamour, Feuillié ont observé des résultats opposés.

La splénectomie, les lésions du rein n'exerçent pas d'action bien nette. Les infections seraient favorisantes (Pic et Bonnamour, Josué) de même que la fatigue(Thévenot), l'injection simultanée d'acide urique (Sicard et Brissaud).

L'alimentation des animaux en expérience paraît jouer un certain rôle dans le développement des altérations aortiques adrénaliniques. Loeper et Boveri ont établi, en effet, que les sels de chaux accélèrent de façon remarquable la production des lésions ; c'est un fait qui a été confirmé de divers côtés et par nous-même avec Etienne.

Action des diverses adrénalines. — On a pu produire l'athérome expérimental, tout d'abord à l'aide des extraits surrénaux, puis avec les adrénalines synthétiques. Loeb et Githens, Gouget l'ont observé chez des animaux ayant reçu des injections de pyrocatéchine. Sturli, avec la méthylaminokétone, substance voisine de l'adrénaline, a déterminé des lésions aortiques analogues. Gouget a montré enfin que le sérum de lapins traités par des injections d'adrénaline, possédait, pour des lapins neufs, un pouvoir athéromatogène.

Aspect macroscopique des lésions athéromateuses expérimentales. — Si on sacrifie l'animal après qu'il a reçu un certain nombre d'injections, on trouve à l'autopsie des lésions vasculaires. Celles-ci peuvent se rencontrer sur la plupart des vaisseaux (Erb), au niveau de la carotide, de la crurale, des artères pulmonaires, même de la veine

cave (Külbs, d'Amato, Braun), des artérioles du rein (Loeper). Mais les altérations présentent leur maximum d'intensité au niveau de l'aorte. Quelquefois déjà modifié dans son aspect extérieur avant même d'être ouvert, le vaisseau peut, après section longitudinale, offrir macroscopiquement deux sortes d'altérations principales : des plaques d'athérome de diverses tailles et à divers stades et des formations anévrismatiques (fig. 53 et 54).

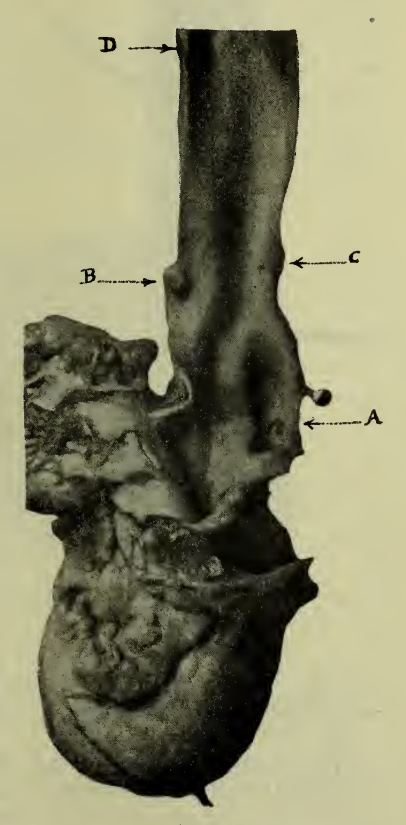


Fig. 53.
Athérome expérimental. - Adrénaline.
A., Anévrisme ;
B. C. D., Plaques d'athérome,

Les plaques athéromateuses se rencontrent à tous les stades de leur évolution ; parfois du volume d'une pointe ou d'une tête d'épingle, elles peuvent acquérir des dimensions beaucoup plus considérables, devenir confluentes et s'étendre sur une longue portion du vaisseau. Au début, elles sont légèrement surélevées, et de coloration blanchâtre. Plus tard, quand elles augmentent de volume et se calcifient, elles prennent une teinte plus jaune, deviennent irrégulières, présentent un aspect gaufré ; enfin, elles se dépriment souvent plus ou moins en leur centre : il en résulte la formation de petites capsules à bords saillants et relevés. C'est au niveau de l'aorte thoracique, de la crosse, que ces placards athéromateux acquièrent leur plus grand développement.

Les anévrismes, sacciformes, peuvent atteindre jusqu'au volume d'un pois, comme nous l'avons constaté. Les uns ne présentent pas de plaques calcaires, et paraissent constituer des anévrismes vrais. Les autres sont plutôt des dilatations anévrismales, irrégulières, tomenteuses, incrustées de plaques calcaires volumineuses. Cependant, dans les deux cas, la structure histologique est comparable.

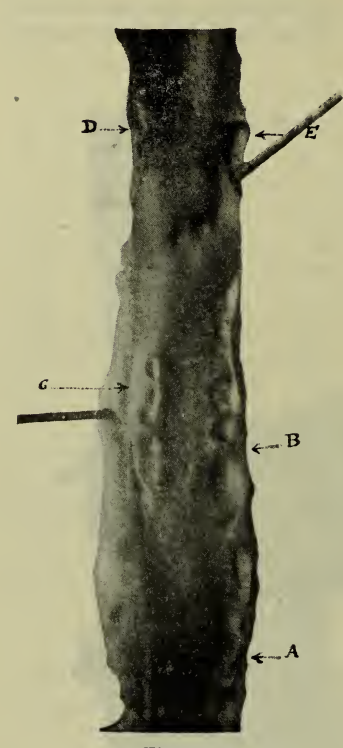


Fig. 54.
Athérome expérimental.
Adrénaline et iode associés.
A. B., etc., Plaques d'athérome et anévrismes athéromateux.

Dans une série de publications, nous avons étudié, après Josué et d'autres auteurs, les caractéristiques microscopiques de l'athérome expérimental du lapin, en particulier d'origine adrénalinique ; d'autre part, nous avons recherché si ces lésions étaient comparables à celles de l'athérome spontané, chez un même animal, puis chez des animaux différents, tous ces faits permettant d'envisager en dernière analyse les rapports de l'athérome expérimental des animaux avec l'athérome spontané de l'homme. Ce sont ces différents faits que nous allons actuellement passer en revue.

Caractères microscopiques de l'athérome adrénalinique. — Nous ne saurions aborder cette étude sans rappeler brièvement les caractères principaux de la structure des parois aortiques du lapin. Tout d'abord, la tunique interne du vaisseau se trouve pour ainsi dire

réduite à une seule assise de cellules endothéliales. C'est là le caractère différentiel important qui sépare l'aorte du lapin de celle de l'homme. La tunique moyenne, ou mésartère, de beaucoup la plus importante, est essentiellement composée de fibres élastiques caractérisées par leur aspect ondulé et réunies entre elles par des fibrilles plus grêles. Dans l'intervalle des fibres élastiques, on rencontre des fibres musculaires et quelques rares cellules conjonctives. La périartère, ou tunique externe, est formée de tractus fibreux assez denses, au milieu desquels se trouvent quel-

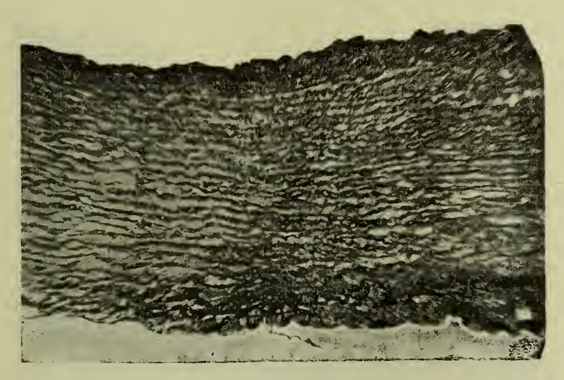


Fig. 55.
Structure normale de l'aorte du lapin.

ques cellules fixes du tissu conjonctif. Dans le tissu cellulo-adipeux environnant cheminent les artères nourricières (fig. 55).

Les lésions expérimentales de l'aorte débutent au niveau de la partie moyenne de la mésartère et elles acquièrent toujours en ce point leur plus grande intensité. Beaucoup plus rarement l'athérome expérimental commence à se manifester au voisinage du revêtement endothélial ou à proximité de l'adventice, mais, on en peut rencontrer des cas indiscutables.

La calcification ne constitue pas, comme on l'a soutenu, la première manifestation de l'athérome, bien qu'elle apparaisse de très bonne heure à la suite des injections d'adrénaline. En réalité, les éléments musculaires et élastiques de la mésartère sont les premiers lésés, bien qu'il soit

difficile de dire qui des deux se trouve le premier atteint.

On assiste alors à la désintégration des fibres musculaires dont les noyaux cessent d'être colorables ; les fibres élastiques subissent également des modifications de colorabilité. Après l'emploi du réactif de VAN GIESON, elles prennent, comme les fibres conjonctives, une teinte rouge-violet, au lieu de leur coloration jaune habituelle. Au fur et à mesure que se produit l'infiltration calcaire du vaisseau, on voit les fibres élastiques perdre leur aspect ondulé et



Fig. 56.
Athérome expérimental. — Désintégration des fibres élastiques et formation de la plaque athéromateuse.

devenir horizontales. Il en résulte un allongement et un amincissement très notables de la paroi de l'aorte qui crée, dans les points où le choc de l'ondée sanguine se fait sentir au maximum, un lieu de moindre résistance tout préparé à la distension ultérieure, et ainsi se trouvera créé l'anévrisme athéromateux. Mais les lésions ne s'arrêtent pas là ; les fibres élastiques allongées ne tardent pas à se dissocier puis à se fragmenter, si bien qu'elles finissent par disparaître dans cette zone centrale de nécrose qui constitue à ce stade la plaque athéromateuse (fig. 56).

A la périphérie de la plaque athéromateuse, les éléments cellulaires (cellules conjonctives et musculaires) se

multiplient. Certaines d'entre elles se tuméfient. leur noyau devient volumineux ; elles prennent, en définitive, toutes les apparences de cellules cartilagineuses.

A cette sorte de chondrification peut faire suite, comme nous l'avons vu, une véritable ossification de la paroi du vaisseau (fig. 57).

On a discuté sur l'existence de lésions de la tunique interne. Nous avons vu que, normalement, cette tunique faisait défaut chez le lapin. Cependant, au niveau des plaques athéromateuses, on peut voir, dans certains cas, se cons-



Fig. 57.
Athérome expérimental. — Calcification et chondrification de la mésartère ; apparition d'une endartère de néoformation.

tituer une *véritable endartère* bien caractéristique (fig. 57), assez comparable à la couche striée des gros troncs artériels de l'homme. Mais nous devons dire que cette tunique se développe, en réalité, comme l'avait déjà indiqué Josué, aux dépens de la mésartère, par une sorte de dissociation de ses faisceaux élastiques les plus superficiels. Entre eux, les éléments conjonctifs et musculaires se montrent en plus grand nombre. Ces modifications sont observées avec plus de netteté au niveau des placards déjà anciens. Nous n'avons jamais rencontré de lésions appréciables au niveau de l'adventice. D'accord en ce point avec Orlowsky, nous

avons relevé des *altérations des vasa-vasorum*. La lumière de ces vaisseaux est rétrécie et parfois complètement oblitérée par la prolifération de leur paroi (endartérite oblitérante).

Identité des lésions de l'athérome expérimental et de l'athérome spontané. — Les lésions de l'athérome expérimental que produit l'adrénaline sont-elles comparables à celles de l'athérome spontané ? Si les uns, avec Josué, Gouget, Boveri, etc., admettent une homologie presque complète entre l'athérome humain et l'athérome



Fig. 58.
Athérome spontané chez le lapin. — Plaque athéromateuse, fragmentation des fibres élastiques (Comparer avec fig. 56).

expérimental, les autres, à la suite de Loeper, de Ball, d'Orlowsky, et de la plupart des auteurs allemands, voient dans ces lésions vasculaires deux lésions d'ordre varié.

Comme nous l'avons montré, la raison de ces divergences est due surtout à ce qu'on a comparé ces lésions dans des espèces très éloignées, chez l'homme et le lapin, par exemple. Si, en effet, on étudie dans une même espèce, chez un même animal, les deux ordres de lésion, on est frappé par l'identité pour ainsi dire absolue entre l'athérome expérimental et l'athérome spontané. Dans les deux cas, on retrouve à l'origine : la désintégration des éléments musculaires, la perte de l'élasticité des fibres élastiques, qui s'allongent, se fragmentent, puis la formation de plaques d'athérome semblables (fig. 58). L'imprégnation calcaire

de la paroi moyenne de l'aorte, la transformation cartilagineuse de celle-ci se rencontrent également. L'apparition d'une endartère de néoformation est commune aux deux sortes d'altération, de même que les lésions des vasa-vasorum que nous avons mises en évidence dans l'un et l'autre cas.

La seule différence à retenir c'est que l'athérome expérimental évoluant plus vite, on ne constate pas aussi nettement que dans les cas de lésions spontanées, elles beaucoup plus lentes, les premières phases de l'atteinte du vaisseau. La calcification précoce des zones dégénérées dans les faits d'ordre expérimental trouve là aussi sa raison.

On ne saurait voir, en somme, de différence notable entre l'athérome de l'animal, expérimental ou spontané, et l'athérome humain : la localisation primitive de ce dernier au niveau de la tunique interne n'est pas suffisante pour opposer les deux classes de lésion. En effet, tant au point de vue ontogénétique que philogénétique, l'endartère semble pouvoir être rattachée à la tunique moyenne dont elle ne serait qu'une émanation.

Le cœur et la pression artérielle après injections répétées d'adrénaline. — On n'observe pas seulement, sous l'influence des injections répétées d'adrénaline, des altérations des vaisseaux. Dès sa première communication, Josué signalait chez ses animaux l'hypertrophie cardiaque et, dans certains cas, l'élévation permanente de la pression artérielle.

L'hypertrophie porte surtout sur le ventricule gauche ; mais souvent le ventricule droit est également hypertrophié, fréquemment il est dilaté. Le cœur peut présenter une forme globuleuse qui, dès l'abord, indique son hypertrophie ; vide de sang nous l'avons vu atteindre des poids de 10 gr., 12 gr., 15 gr. et même plus alors que le cœur des témoins ne pesait guère que 7 à 8 grammes (fig. 59).

Comme l'a dit Josué, l'hypertrophie cardiaque causée par l'adrénaline peut se produire sans qu'il y ait en même temps aucune lésion aortique athéromateuse. Il arrive, en effet, exceptionnellement, que les lésions habituelles de l'aorte fassent défaut, même après que les animaux ont

subi un grand nombre d'injections d'adrénaline. On trouve alors, en général, le cœur hypertrophié. L'hypertrophie cardiaque n'est donc pas, du moins dans certains cas, consécutive à l'athérome artériel, mais ces deux lésions peuvent relever de la même cause.

L'examen histologique montre qu'il n'existe pas, le plus souvent, de lésions des vaisseaux ni du tissu conjonctif, ni des cellules musculaires : cependant celles-ci sont plus

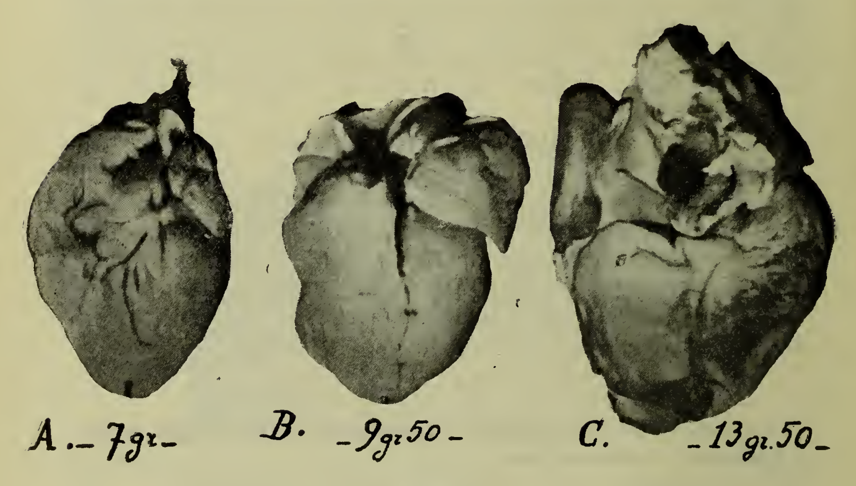


Fig. 59.
L'hypertrophie du cœur après injections répétées d'adrénaline (chez le lapin).
A., Cœur témoin normal ; *B.* et *C.*, après injections d'adrénaline.

volumineuses que normalement (Josué). Pizani a noté des altérations diverses, et de Bonis, en particulier, la dégénérescence graisseuse des fibres myocardiques.

Il est possible de noter chez ces animaux, alors qu'on a cessé depuis quelques jours déjà les injections d'adrénaline, une pression artérielle élevée, de façon permanente par conséquent. Josué l'a vu atteindre ainsi 120, 130, 132 millim. de mercure, au lieu de 80 à 90 millim. en moyenne à l'état normal. Nous avons constaté des chiffres aussi élevés et même supérieurs (140 à 145 millim. dans un cas).

Signalons enfin les recherches de Donzello et Gian Vito Tardi qui, chez le chien, ont constaté après injections répétées d'adrénaline des lésions dégénératives et hyperplasiques des vaisseaux lymphatiques et du canal thoracique (lymphoangiosclérose).

Mécanisme de l'action athéromatogène de l'adrénaline. — Nous n'insisterons pas longuement sur l'étude du mécanisme de l'action athéromatogène de l'adrénaline ; cette question touche, en effet, au problème pathogénique général de l'athérome et nous entraînerait dans des discussions qui, pour intéressantes qu'elles soient, sont hors notre sujet.

On peut concevoir de deux façons principales le mode d'action de l'adrénaline sur la paroi artérielle. Les lésions produites peuvent être la conséquence de l'hypertension que détermine l'injection de cette substance dans les veines (Pic et Bonnamour, Feuillié, Külbs, Rzentowski, Scheidemandel, Miller, etc.). Mais on peut admettre aussi une action particulière sur la paroi artérielle, action nocive toxique locale.

Afin de mettre en évidence ce qui revient au facteur hypertension, divers auteurs ont essayé de neutraliser l'action hypertensive de l'adrénaline en lui opposant un médicament qui abaisse la pression artérielle. Biland, Loeb et Fleischer, Kalamkarow, Klieneberger soumettant des animaux à des injections intraveineuses simultanées d'adrénaline ou de suprarénine et de composés iodés (iodures, iodipin), constatent des lésions athéromateuses aussi et quelquefois plus marquées que chez les animaux traités par l'adrénaline seule. Klotz, avec la trinitrine ; Braun, Josué, avec le nitrite d'amyle ; Boveri, en injectant simultanément le nitrite d'amyle, l'opothyroïdine Merck ; Miller, avec l'apocodéïne ; Mironesco, avec l'euphtalamine ; Teissier et Thévenot, avec la choline, ne peuvent entraver l'action de l'adrénaline et constatent des lésions athéromateuses de l'aorte. Dès les premières recherches de Josué sur l'athérome adrénalinique en 1903, l'un de nous (J. Parisot), a poursuivi avec Etienne une série de recherches à ce sujet. Nous avons vu ainsi que les composés iodés n'entravent pas mais peuvent même favoriser l'athéromasie adrénalinique (fig. 54). Par contre, certaines subs-

tances, comme l'iodothyrine, semblent atténuer et même empêcher l'action athéromatogène de l'adrénaline, sans entraver cependant son action hypertensive. Enfin, joint à ces constatations et à d'autres arguments sur lesquels nous ne pouvons insister ici, le fait que des lapins peuvent présenter une hypertension permanente sans athérome, après intoxication chronique par l'adrénaline, nous a engagé à penser avec quelques auteurs que pour produire l'athérome, l'adrénaline, substance éminemment hypertensive, n'intervient pas du fait de cette propriété hypertensive, mais par une action toxique spéciale sur la paroi vasculaire. L'hypertension peut, sans nul doute, avoir également une influence, mais à titre de cause adjuvante secondaire, en accentuant la désintégration et la dilacération des fibres élastiques de la paroi artérielle, lésées par l'atteinte toxique primitive.

Quoiqu'il en soit, ces expériences, en mettant en évidence les remarquables propriétés athéromatogènes de l'adrénaline, n'ont pas seulement intéressé les physiologistes et les expérimentateurs ; comme nous le verrons, elles ont eu en clinique une répercussion importante en permettant d'éclairer certains points encore obscurs de la pathologie cardio-vasculaire.



CHAPITRE V.

Les glandes surrénales et les différents appareils.

Sommaire. — Action des extraits surrénaux et de l'adrénaline sur les différents appareils : appareil digestif ; appareil respiratoire ; appareil génito-urinaire ; appareils musculaires, muscles lisses et striés. — Action de l'adrénaline sur les différentes sécrétions : sécrétion salivaire ; sécrétion gastrique ; sécrétion biliaire ; sécrétion pancréatique ; sécrétion urinaire. — Action de l'adrénaline sur le sang et sur les organes hématopoiétiques.

A côté de leur action remarquable sur l'appareil circulatoire, les extraits surrénaux exercent également sur divers organes, glandes et tissus, une influence qui, pour n'être pas aussi importante que la première, n'en est pas moins intéressante.

Dans les chapitres précédents, nous avons étudié à plusieurs reprises l'action des extraits surrénaux et de l'adrénaline sur les systèmes nerveux sympathique et autonome ; nous avons signalé les lésions que peuvent présenter le cerveau, la moelle, les nerfs, les ganglions et les cellules nerveuses après injections répétées d'adrénaline. Nous ne reviendrons pas à nouveau sur ces faits.

Appareil digestif. — Ott a constaté le premier que l'extrait surrénal entraîne une diminution de tonicité des différentes parties du système digestif, exception faite pour les sphincters.

Des segments d'œsophage et d'estomac de grenouille se relâchent et ne présentent plus de contractions spontanées sous l'influence de cet extrait (Boruttau, Botazzi). Langley, après injection intraveineuse, constate la disparition de la

tonicité du cardia, des contractions de l'œsophage et de celles de l'estomac.

En somme, l'adrénaline agit comme le fait l'excitation du splanchnique, puisque les mouvements spontanés de l'estomac disparaissent, que le sphincter pylorique se contracte (Eliott).

Les mouvements vermiculaires de l'intestin sont supprimés soit par l'extrait surrénal, soit par l'adrénaline, que l'expérience soit faite sur un intestin en circulation artificielle (Salvioli, Kuliabko et Alexandrowitch), ou chez l'animal vivant (Ott, Borruttau, Pal). L'effet inhibiteur de l'adrénaline est manifeste également pour le gros intestin ; chez le chat, le chien, il y a contraction du sphincter anal, de même qu'après excitation du sympathique ; chez le lapin on a noté un relâchement du sphincter.

En somme, d'après ces expériences, l'adrénaline ne détermine pas seulement une diminution du tonus musculaire du tractus gastro-intestinal, mais aussi une suppression des contractions automatiques des divers segments digestifs : seuls les trois sphincters ne participeraient pas à cette inhibition générale.

Cependant certains auteurs ont vu se produire des contractions de l'intestin grêle (Doyon), de l'œsophage, quelquefois de l'estomac.

Hoskins a, récemment, fourni la raison de ces résultats expérimentaux en apparence opposés : à faible dose, en effet (au cinq millionième), l'adrénaline entraîne une inhibition des mouvements de l'intestin, et à dose forte elle possède au contraire un pouvoir dynamique.

Appareil respiratoire. — L'adrénaline, à faible dose, ne produit pas d'effet notable sur les muscles bronchiques ; à dose forte ceux-ci se contractent (Dastre, Brodie et Dixon). Plus importants sont les troubles respiratoires produits par cette substance. Ils consistent en une dyspnée particulière, caractérisée par l'augmentation de la phase d'expiration, et la diminution de la phase d'inspiration (Josserand). Des doses fortes peuvent même arrêter tout mouvement respiratoire.

On a insisté davantage sur les manifestations aiguës d'œdème pulmonaire qu'entraîne souvent l'injection intraveineuse d'adrénaline, à dose toxique : la dyspnée devient

intense, la respiration anxieuse, superficielle ; l'animal rend par les narines un liquide spumeux, sanglant et succombe. A l'autopsie, on constate les signes anatomiques de l'œdème aigu du poumon. Signalé par Josué, constaté par tous les auteurs, pourrait-on dire, qui ont injecté de l'adrénaline par voie veineuse au lapin, l'œdème pulmonaire a été longuement étudié quant à son mécanisme physiologique par Hallion et Nepper. Ces auteurs ont montré que l'hypertension aortique, déterminée par l'injection d'une quantité abondante d'adrénaline dans les veines, chez le lapin, tend à produire stase et hypertension dans le réseau pulmonaire ; mais ce dernier phénomène n'a lieu que si le ventricule gauche se laisse forcer. L'insuffisance relative du ventricule gauche est donc nécessaire pour que l'œdème pulmonaire se manifeste. Il est, d'ailleurs, très probable qu'à ce facteur hydrostatique de l'œdème pulmonaire aigu, causé par l'adrénaline, s'ajoute une altération toxique des capillaires du poumon, comparable à celle que le même poison détermine dans l'endartère.

Appareil génito-urinaire. — L'adrénaline possède une action inhibitrice sur les fibres musculaires de la vessie (Lewandowsky, Langley) ; la pression intravésicale peut s'abaisser jusqu'à zéro (Dastre). De ses recherches, Eliott conclut que l'adrénaline, au niveau du tractus uréthro-vésical provoque chez les divers animaux des effets identiques à ceux qu'entraîne l'excitation du sympathique, tantôt inhibition, tantôt contraction. Le phénomène débute 10 à 15 secondes après l'injection d'adrénaline et dure 2 à 3 minutes (fig. 60).

Schäfer avait établi déjà que le principe actif des glandes surrénales, eu égard à son action excitatrice sur les contractions utérines, pouvait être utilisé en obstétrique. Mais Langley montra de façon plus précise que l'injection intraveineuse d'extrait surrénal détermine chez la lapine une contraction de l'utérus, des cornes utérines, du vagin. Chez le mâle, on peut noter la contraction des canaux déférents.

Cette action sur l'utérus est particulièrement nette (fig. 61) ; elle débute en même temps ou peu après que la pression artérielle s'élève, pour cesser quelques secondes après la disparition des phénomènes vasculaires. Avec des

doses suffisantes d'extrait, il est possible d'observer, non seulement des contractions successives, rapides, mais quelquefois aussi un véritable état de tétanisation du muscle. Ces effets, déjà manifestes chez les femelles vierges et beaucoup plus marqués chez les femelles pleines,

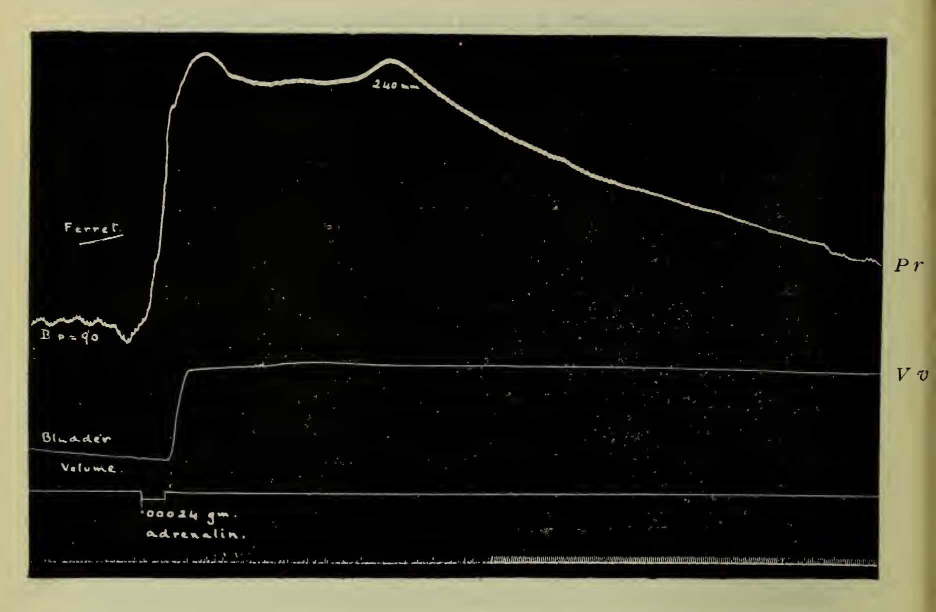


Fig. 60.
Action de l'adrénaline sur la vessie (d'après Eliott).
La courbe supérieure *(Pr)* montre l'élévation de la pression artérielle, et la courbe inférieure *(Vv)* les variations de volume de la vessie sous une pression constante de 20 cent. d'eau. L'injection de 0.00024 mmgr. d'adrénaline provoque une contraction très nette de l'organe.

ont été vérifiés par plusieurs auteurs, par Dastre, Acconi, Franz, Kurdinowski, Kehrer, Biedl, etc.

On a vu qu'ils se produisent, non seulement sur l'organe en place, mais également sur l'organe isolé, en circulation artificielle. Ainsi a-t-il été possible d'utiliser l'utérus comme réactif de l'adrénaline ; les recherches de Kurdinowski, en particulier, prouvent la sensibilité remarquable qu'il présente vis-à-vis de solutions même très diluées de cette

substance. A la dose de $\frac{1}{20.000.000}$ l'adrénaline provoque encore des contractions, mais à une concentration plus forte $\left(\frac{1}{5.000.000}\right.$ à $\left.\frac{1}{10.000.000}\right)$ on peut observer une véritable paralysie du muscle.

Nous avons, précédemment, parlé de la méthode de caractérisation et de dosage de l'adrénaline basée par Fraenkel

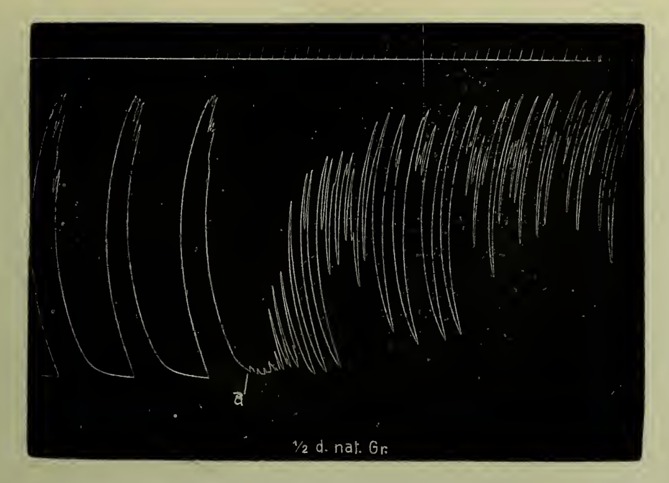


Fig. 61.
Action de l'adrénaline sur l'utérus en circulation artificielle (Cobaye) (d'après Biedl).
En *A.*, adrénaline à la dose de $\frac{1}{200.000}$.

sur l'utilisation de l'utérus en survie dans le liquide de Locke. Cet auteur a montré que les contractions utérines se trouvent en rapport, d'après leur intensité, avec la quantité d'adrénaline présente dans le liquide de circulation.

D'après certains auteurs, Biedl en particulier, l'adrénaline injectée dans la circulation générale chez des femelles pleines pourrait provoquer des avortements ; cependant ce fait n'a pu être observé par Loeb et Githens.

Appareils musculaires. — Nous avons déjà exposé en détail l'action exercée par l'adrénaline sur l'appareil musculaire des vaisseaux ; nous venons de voir que cette subs-

tance agit aussi sur les muscles lisses de divers organes. Quelques mots nous restent à dire de son influence sur les muscles des poils, de la pupille, avant d'envisager ses effets sur le muscle strié.

Après injection d'extrait surrénal, Lewandowsky a observé la contraction des muscles pilomoteurs (hérissement des poils chez le chat, redressement des piquants

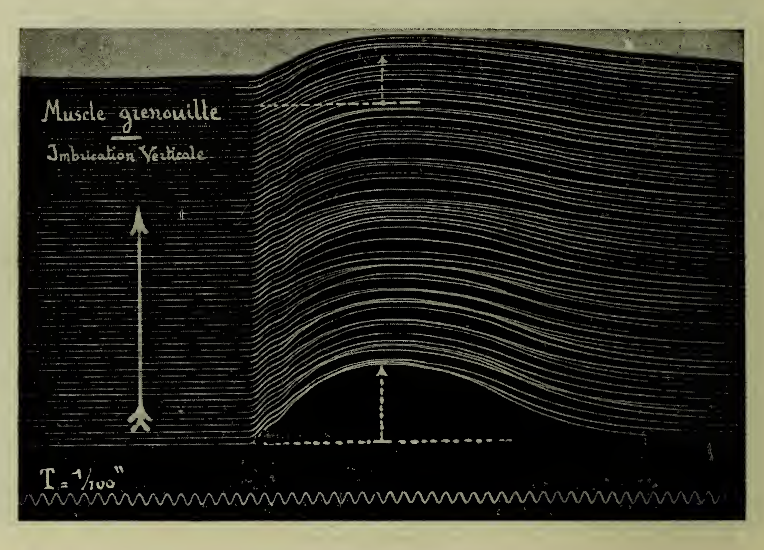


Fig. 62.
Action de la fatigue sur le muscle (Gastrocnémien de la grenouille).

chez le porc-épic). L'extirpation du ganglion cervical supérieur, suivi de la dégénérescence des fibres nerveuses, laisse se produire encore ce hérissement des poils de la tête chez le chat (Langley) ; il s'agit donc, là également, d'une action musculaire ou, comme nous l'avons vu, d'une excitation des appareils intermédiaires neuro-musculaires.

L'injection intraveineuse d'adrénaline entraîne la rétraction de la membrane nictitante, l'élargissement de la fente palpébrale, la projection du globe oculaire, la dilatation pupillaire, tous phénomènes que produit aussi l'excitation du sympathique. Or, ces réactions se manifestent encore après arrachement du ganglion cervical supérieur et dégé-

nérescence des fibres postganglionnaires (Lewandowsky, Langley).

Lewandowsky, Wessely, Meltzer et Clara Meltzer-Auer, ont montré l'effet remarquable qu'exerce l'adrénaline sur la pupille de l'œil de grenouille. La mydriase est même plus nette lorqu'on opère sur l'œil énucléé (Ehrmann) ;

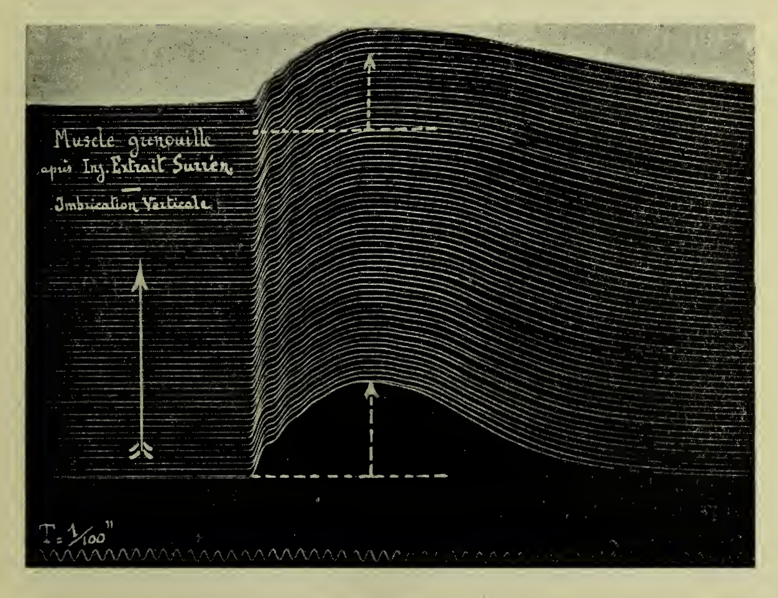


Fig. 63.
Action de la fatigue sur le muscle, après injection d'extrait surrénal (Même grenouille et mêmes conditions expérimentales que pour tracés fig. 62).
La contraction musculaire est nettement soutenue et la fatigue retardée.

cette réaction est la base d'une méthode de caractérisation et de dosage de l'adrénaline, précédemment étudiée.

La vésicule biliaire, le cholédoque, subissent également l'influence de l'adrénaline qui produit leur contraction (Doyon).

Si, jetant un coup d'œil d'ensemble sur les effets produits par l'adrénaline sur la musculature lisse, on cherche à en tirer une conclusion générale, on voit que cette substance agit sur ces muscles exactement comme le fait

l'excitation des filets nerveux sympathiques. Ainsi se trouve vérifiée cette conclusion, développée dans un chapitre précédent, que l'effet remarquable et électif de l'adrénaline sur les vaisseaux n'est qu'un cas particulier de son action générale sur le système neuro-musculaire tout entier. Nous n'insisterons donc pas davantage sur le mécanisme intime de cette action, dont nous avons antérieurement fait l'étude.

L'extrait surrénal agit également sur le *muscle strié*, ce fait ayant été, dès l'abord, constaté par Oliver et Schäfer; les auteurs comparant les actions du gastrocnémien de la grenouille, soit à la suite de l'excitation directe, soit à la suite de l'excitation portée sur le nerf, chez des animaux normaux et chez des animaux ayant reçu de l'extrait surrénal en injection sous-cutanée, constatent que le temps de latence n'est pas modifié, mais que la contraction est beaucoup plus soutenue. Ils observent des faits analogues en expérimentant sur les muscles de l'avant-bras chez le chien.

Dessy et Grandis, dans des recherches très complètes, ont montré que lorsqu'un muscle est fatigué par des contractions répétées, provoquées par l'irritation électrique du nerf correspondant, il suffit de pratiquer une injection d'adrénaline pour voir les contractions devenir beaucoup plus fortes.

Panella a montré que l'activité fonctionnelle du muscle strié est notablement renforcée par l'extrait surrénal puisque, fatigué, il reprend une partie de sa vigueur sous l'influence de cet extrait. Radwanska conclut également de ses expériences à la diminution de la fatiguabilité du muscle par l'injection d'adrénaline.

Il paraît donc hors de doute que l'extrait surrénal augmente, d'une manière générale, la durée de la contraction du muscle strié, la renforce lorsqu'elle commence à faiblir. Les tracés que nous avons recueillis par imbrication verticale des contractions du gastrocnémien de la grenouille, avant et après injection d'extrait surrénal chez un même animal, sont à ce sujet très démonstratifs (fig. 62 et 63).

En dehors de ces données expérimentales, la clinique nous a fourni des renseignements absolument analogues, montrant que, chez les addisoniens, l'asthénie et la fatigue rapide, bien mises en évidence par les courbes ergogra-

phiques, s'améliorent de notable façon sous l'influence des injections d'extrait surrénal ou d'adrénaline (ABELOUS et LANGLOIS, TREROTOLI). Un résultat analogue peut d'ailleurs être constaté chez les convalescents, et même chez les individus sains (TREROTOLI).

Action de l'adrénaline sur les sécrétions. — Les extraits surrénaux, l'adrénaline, agissent de façon plus ou moins marquée sur les différentes sécrétions. Nous passerons rapidement en revue ces principaux effets.

Sécrétion salivaire. — LANGLEY a constaté que l'extrait capsulaire, à dose assez forte, produit une sécrétion active des glandes salivaires, des glandes des muqueuses buccale, œsophagienne, trachéale.

L'hypersécrétion salivaire entraînée dure de 2 à 9 minutes environ, et la salive sécrétée présente les caractères de la salive dite sympathique. L'excitation sécrétoire n'est pas d'origine centrale, elle persiste, en effet, malgré la section du ganglion cervical supérieur, de la corde du tympan. Bien qu'amoindrie, elle est encore manifeste après injection de fortes quantités de nicotine. Enfin, l'atropine (sauf à haute dose), la dégénérescence des fibres nerveuses postganglionnaires, ne peuvent entraver cet effet.

BOTTAZI, D'ERRICO et JAPPELLI ont étudié, après l'injection dans le canal de Warthon d'une solution d'adrénaline à $\frac{1}{30.000}$, l'action de l'excitation de la corde du tympan : celle-ci reste inactive, alors qu'à l'état normal elle donne, d'une part, une sécrétion salivaire et, d'autre part, une vasodilatation.

Sécrétion gastrique. — YUKAVA, chez cinquante malades auxquels il administra de l'adrénaline par la bouche, constata quarante-sept fois une élévation du taux de l'acide chlorhydrique libre. Sur des chiens munis de petits estomacs de PAWLOW, il a trouvé, après administration intraveineuse ou intragastrique d'adrénaline, une augmentation constante du suc gastrique produit. BOUCHÉ a constaté également l'existence de l'hyperchlorhydrie adrénalique.

Sécrétion biliaire. — LANGLEY, introduisant une canule dans le canal cholédoque après avoir oblitéré le canal

cystique, constate, chez le chat, une accélération du cours de la bile, atteignant son maximum au bout de deux à quatre minutes et diminuant ensuite lentement ; la quantité de bile peut tomber alors au-dessous du chiffre primitif et parfois l'écoulement s'arrête complètement. Doyon a constaté l'augmentation de la sécrétion biliaire, fait qui n'a pas été confirmé par Camus. Pitini a suivi les variations de cette sécrétion chez un chien à fistule biliaire permanente et il l'a vue ainsi diminuer après injection sous-cutanée ou ingestion d'adrénaline. Après injection intraveineuse, Wertheimer a observé, en règle générale, le ralentissement de la sécrétion biliaire, précédé parfois, mais rarement, d'une accélération très brève. Cette sécrétion peut d'ailleurs s'activer à nouveau sous l'influence de la sécrétine.

Après injections répétées d'extrait surrénal ou d'adrénaline à des chiens, Foa, Blum, ont noté quelquefois la présence, dans les urines, d'une certaine quantité de pigment biliaire. L'un de nous (J. Parisot), après avoir établi que l'adrénaline est capable de transformer *in vitro* le pigment sanguin en pigment biliaire, a montré également que chez les animaux on peut produire un véritable ictère hémolytique par injections d'adrénaline, l'urobilinurie et la bilirubinurie se trouvant en rapport, non pas avec une action directe sur la sécrétion biliaire, mais avec l'hémolyse exagérée.

Sécrétion pancréatique. — Si Langley a pu observer, chez le chien, l'augmentation de la sécrétion pancréatique sous l'influence de l'extrait surrénal, Benedicenti, Glaessner et Pick ont, par contre, noté une diminution ou un arrêt de cette sécrétion. Pemberton et Sweet ont constaté que l'adrénaline arrête l'écoulement du suc pancréatique provoqué par la sécrétine, et ainsi a-t-on pu penser à un antagonisme entre les fonctions des surrénales et du pancréas.

Wertheimer a montré que la nicotine, la strychnine ralentissent la sécrétion pancréatique par leur action vaso-constrictive, et que l'adrénaline, en plus de cette première influence, agit aussi sur la cellule glandulaire. En effet, pour une élévation égale de pression, l'adréna-

line ralentit la sécrétion pancréatique plus que ne le fait la strychnine; malgré la diminution de l'hypertension par une injection de substance hypotensive, l'adrénaline entrave encore la sécrétion du pancréas, et cette action est encore manifeste après injection sous-cutanée (en absence d'élévation de la pression).

Gley a poursuivi une série de recherches, à ce sujet en particulier, et sur l'action exercée par l'adrénaline sur les sécrétions en général. Il a démontré tout d'abord que l'antagonisme entre l'adrénaline et la sécrétine ne s'exerce, quand il se manifeste, que dans des limites assez restreintes. Quand la sécrétine a été injectée en premier lieu elle a tout son effet; quand l'adrénaline est injectée immédiatement avant la sécrétine, il peut y avoir une action empêchante, mais peu durable. Gley a recherché, d'autre part, s'il existe un antagonisme entre l'adrénaline et d'autres substances faisant sécréter le pancréas, en dehors de la sécrétine, et il a vu qu'il n'y a pas d'antagonisme spécifique entre l'adrénaline, les albumoses, la pilocarpine, par rapport à l'action sécrétoire qu'exercent ces substances sur le pancréas et la glande sous-maxillaire.

Sécrétion urinaire. — L'injection d'adrénaline dans la circulation générale produit une diminution du volume du rein: pour Oliver et Schäfer, la sécrétion urinaire est alors supprimée; pour Bardier et Fraenkel, à une première période d'anurie fait suite une phase de polyurie, de durée beaucoup plus longue. Eliott n'a pas constaté cette hypersécrétion secondaire. Mais Schleyer et Pollak, Biberfeld, Schatiloff concluent également à une action diurétique des extraits surrénaux.

On doit se demander si les troubles de la sécrétion rénale sont sous la dépendance des phénomènes circulatoires et si l'adrénaline produit, comme dans d'autres territoires vasculaires, la vaso-constriction. Bradford a établi que dans le rein se trouvent des fibres nerveuses vaso-dilatatrices, et Sollmann et Pal, conformément à l'opinion du précédent auteur, affirmèrent que, dans un premier temps, l'adrénaline agit sur le rein comme une substance vaso-dilatatrice. Joannescu a ultérieurement prouvé que, comme ailleurs, l'adrénaline produit ici encore de la vaso-constriction.

Pentimalli et Quercia ont récemment établi, en utilisant une circulation artificielle à travers le rein, que l'adrénaline entraîne une vaso-constriction très nette des vaisseaux ; cette constriction peut être si intense qu'elle met alors obstacle à toute circulation rénale. Dans une seconde phase, bien que le liquide adrénalinisé continue à circuler dans l'organe, les vaisseaux se dilatent à nouveau, ce relâchement dépendant de la fatigue des fibres-cellules musculaires. Ainsi s'explique que la filtration glomérulaire puisse alors se manifester.

Nous ne faisons que mentionner les modifications peu importantes ou encore mal connues que présentent après injection d'adrénaline la sécrétion sudorale, augmentée pour Falta et Ivcovic, diminuée pour Eliott, la sécrétion lactée (effet nul, Mackenzie), la sécrétion de la lymphe qui serait plus abondante (par formation plus rapide, Camus), ou au contraire ralentie (Tomazewski et Wilenko).

Action de l'adrénaline sur le sang et les organes hématopoiétiques. — L'adrénaline, en injection, produit une notable diminution du nombre des globules rouges. En étudiant l'influence qu'exerce cette substance sur la formule sanguine, Loeper et Crouzon avaient déjà insisté sur ce fait. Pour ces auteurs, l'adrénaline n'agirait pas directement sur les globules mais c'est bien plutôt dans l'excitation du pouvoir hémolytique de la rate qu'il faudrait chercher l'origine de cette hypoglobulie. Austoni et Tedeschi ont constaté également cette diminution du nombre des globules rouges, le taux de la valeur globulaire ne se trouvant pas modifié.

L'un de nous (J. Parisot), dans une série de recherches sur l'action hémolytique de l'adrénaline, a démontré tout d'abord que cette substance possède *in vitro,* comme *in vivo,* la propriété de dissoudre les globules rouges ; les extraits surrénaux exercent une action identique à forte dose. Cette hémolyse se produit sans l'intermédiaire du foie ou de la rate, ces deux organes pouvant néanmoins intervenir secondairement pour accentuer encore la destruction des hématies. Les injections d'adrénaline répétées, chez un animal, produisent un véritable syndrome hémolytique, caractérisé

par l'anémie, l'anisocytose, la présence d'hématies granuleuses, l'urobilinurie.

A côté de l'adrénaline, substance hémolysante, existent également dans les extraits surrénaux des lipoïdes hémolytiques décelés par Korschun et Morgenroth.

Au point de vue de ses effets sur les globules blancs, l'adrénaline produit l'augmentation des myélocytes granuleux, la réaction myéloïde s'étendant à la moelle osseuse, à la rate, au thymus ; dans une deuxième phase le nombre des mononucléaires, des plasmazellen, augmente et celui des myélocytes diminue (Loeper et Crouzon). D'après Bertelli et Falta, l'action la plus nette est la leucocytose.

Douglass aurait observé une action nocive exercée par l'adrénaline sur les globules blancs, fait que n'a pas confirmé Scott-Macfie. On doit reconnaître cependant qu'après injections de cette substance à un animal, les leucocytes se colorent en général assez mal, et présentent des caractères qui font penser à leur altération plus ou moins profonde.

La coagulabilité du sang augmente après injections d'adrénaline (Vosburgh et Richards, Parisot).

Foa et Mme Gatin-Gruzewska ont vu la réaction du sang, d'alcaline devenir acide, en même temps que se produisait l'hyperglycémie.

Les organes hématopoiétiques subissent des modifications structurales bien étudiées par Loeper et Crouzon. La moelle osseuse et la rate présentent des réactions d'intoxication très nettes après une seule injection d'adrénaline. La moelle est rouge et contient un nombre considérable de myélocytes neutrophiles ; la rate est hypertrophiée, on y trouve de nombreux macrophages. Après injections répétées, ceux-ci sont en grande abondance et chargés de débris d'hématies ; les trabécules de la rate renferment de notables quantités de pigment ferrique, enfin on peut observer une transformation myéloïde de l'organe.

Ces différentes altérations sont en rapport avec la destruction globulaire qu'entraîne l'action hémolytique de l'adrénaline.

Les extraits surrénaux, l'adrénaline, agissent, comme on le voit, sur la plupart des organes et des tissus de l'économie. Les modifications ainsi produites, et celles que subissent les sécrétions, dont quelques-unes seulement com-

mencent à nous être connues, rendent compte des troubles profonds qui peuvent se manifester dans le métabolisme général, soit après suppression des surrénales, soit après exagération expérimentale de leur sécrétion, par l'injection d'adrénaline.

CHAPITRE VI.

Les glandes surrénales et la nutrition générale.

Sommaire. — Influence des extraits surrénaux et de l'adrénaline sur la nutrition générale : action sur le métabolisme des matières albuminoïdes, des matières minérales. — Modifications de la thermogénèse. — Les glandes surrénales et le métabolisme des hydrates de carbone : la glycosurie adrénalinique, effets de la surrénalectomie sur la glycémie et la glycosurie. Mécanisme de la glycosurie d'origine surrénale, rôles du foie, du pancréas, et du pouvoir glycolytique du sang. — Le diabète surrénal. — La fonction pigmentaire des glandes surrénales : le pigment des capsules ; rôle des surrénales dans la fixation, la destruction et la transformation des pigments. Effets de la surrénalectomie sur la pigmentation.

Les capsules, par leur sécrétion, interviennent dans le métabolisme de plusieurs substances nécessaires à l'organisme, des matières albuminoïdes, de la chaux, et surtout des hydrates de carbone. Bien qu'incomplètement connues encore, ces questions, nullement négligeables, doivent être envisagées avec quelque détail ; nous y joindrons l'étude du rôle que peuvent jouer les surrénales dans la formation, la fixation et la transformation des pigments.

Métabolisme des matières albuminoïdes. — L'adrénaline semble n'apporter que peu de modifications au cycle des matières azotées dans l'organisme. Kraus et Hirsch, Quest, n'ont observé à ce sujet que des variations peu importantes. Cependant, Plessi et Baccarani concluent à l'activation des processus d'oxydation, et Segale et Mariani à l'augmentation de la valeur du rapport azoturique. D'après Jutschenko, le coefficient urotoxique s'élève notablement.

Chez les animaux en état d'inanition, Eppinger, Falta et Rudinger, Underhill et Closson notent une exagération des éliminations azotées sous l'influence des injections d'adrénaline. Bayer, chez le lapin, n'a observé aucune action bien caractérisée.

L'acide urique, l'allantoïne sont éliminés en plus grande abondance (Falta).

Métabolisme des matières minérales. — Chez le chien et le lapin, Biberfeld a constaté que la polyurie adrénalinique s'accompagnait d'une décharge chlorurée ; l'élévation du Nacl ne se produirait pas dans le cas où la polyurie ferait également défaut.

D'après Falta, Bolaffio et Tedesco, après injection d'adrénaline, le chiffre des phosphates atteint le triple de sa valeur normale, et celui des sels de potasse et de soude le quadruple.

Le métabolisme du calcium a été étudié en particulier par Quest, puis par Etienne et ses élèves Fritsch et Dauplais. Des recherches de ces auteurs, il résulte que, après injections d'adrénaline, l'élimination calcique totale est augmentée, et que celle-ci est surtout abondante par la voie intestinale. Les expériences de Etienne et Fritsch sont particulièrement intéressantes : elles prouvent, en effet, que l'adrénaline peut entraîner une surélimination de la chaux si intense qu'il y a production d'une véritable décalcification des animaux ; celle-ci se manifeste par l'apparition de déformations osseuses, véritable ostéomalacie expérimentale.

Cependant Biasotti, et surtout Carnot et Slavu ont montré que l'injection quotidienne d'adrénaline hâte considérablement le travail de la réparation osseuse : si on détache sur le tibia d'un chien des rondelles de trépan, on constate que la formation du cal est beaucoup plus rapide chez les animaux soumis à l'adrénaline que chez les témoins. D'autre part, on doit se rappeler que de nombreux auteurs, à la suite de Bossi, ont observé une amélioration remarquable chez les ostéomalaciques à la suite d'un traitement par l'adrénaline.

D'après Etienne, l'opposition entre ces deux catégories de faits : décalcification chez les animaux normaux et recalcification dans certains états pathologiques, sous

l'influence de l'adrénaline, n'est peut-être pas aussi absolue qu'elle le paraît à première vue. Peut-être faut-il penser qu'en ce qui concerne les fractures expérimentales ou les os ostéomalaciques, le tissu osseux se comporte, comme dans l'athérome expérimental, les cellules lésées de la paroi aortique et fixe plus facilement CaO en excès, mise en liberté au détriment de l'os normal par l'adrénaline. Il se produirait là un processus analogue à celui qu'on peut observer dans la tuberculose où le tubercule fixe la chaux dans l'organisme en voie de décalcification du tuberculeux.

Modifications de la thermogénèse. — L'adrénaline produit en général une élévation plus ou moins marquée de la température du corps. L'injection intrapéritonéale ou sous-cutanée semble produire des effets plus nets que l'injection intraveineuse (Eppinger, Falta et Rudinger). Cette élévation thermique a été constatée également chez l'homme par Eschner, Falta, Newburg et Nobel. Lépine a noté une notable élévation de la température centrale du corps ; ce fait pourrait s'expliquer d'une part par l'exagération de la combustion des hydrates de carbone, d'autre part par la diminution de la perte de chaleur cutanée, due à la vaso-constriction que détermine l'adrénaline.

Wilenko a constaté que l'injection d'adrénaline ne fait pas varier le quotient respiratoire et que si l'on fait une injection combinée d'hydrates de carbone et d'adrénaline, le quotient respiratoire s'élève beaucoup moins que lors de la seule administration des hydrates de carbone. D'après Hari, il y a augmentation du quotient respiratoire sous l'influence d'une injection intraveineuse d'adrénaline, ce fait s'expliquant par une élévation de la consommation des hydrates de carbone.

Ces recherches nous conduisent directement à l'étude particulièrement intéressante des rapports des glandes surrénales avec le métabolisme des hydrates de carbone.

Métabolisme des hydrates de carbone. — C'est à coup sûr le métabolisme des hydrates de carbone qui se trouve le plus nettement influencé par la sécrétion surrénale. Les capsules semblent, en effet, intervenir plus ou moins directement dans l'évolution de la matière sucrée,

dans la régulation glycémique, leur insuffisance ou leur hypersécrétion expérimentales entraînant des perturbations importantes dans la mobilisation et l'utilisation des réserves hydrocarbonées.

La glycosurie adrénalinique. — Blum, en 1901, signala le premier que l'injection sous-cutanée ou intraveineuse d'extrait surrénal produit la glycosurie. Zuelzer confirmait, la même année, cette action de l'extrait et Metzger montrait ensuite que l'adrénaline entraîne des effets identiques. Cette glycosurie s'accompagne toujours d'hyperglycémie.

Des travaux nombreux fournirent une complète confirmation de la découverte de Blum : ils sont dus à Bouchard et Claude, Herter et Wakeman, Paton, Lépine, Aronsohn, Loeper et Crouzon, Bierry et Gatin-Grusewska, Doyon, Morel et Kareff, Wolownik, etc. Seul, Josserand n'a pu déceler le glucose dans les urines des animaux injectés d'adrénaline.

Des variations se produisent dans le taux de la glycosurie suivant la voie d'introduction de l'adrénaline dans l'organisme : l'élimination du sucre serait particulièrement marquée après injection intrapéritonéale (Bouchard et Claude, Herter et Richards, Bierry et Gatin-Grusewska).

Par contre, l'ingestion d'extrait ou d'adrénaline est habituellement inefficace à ce point de vue, fait en accord avec tout ce que nous avons dit déjà au sujet de la toxicité de l'adrénaline, suivant qu'elle est injectée ou ingérée.

L'hyperglycémie est toujours très nette, et la glycosurie peut atteindre, chez le lapin par exemple, 5 gr. de sucre au litre ; elle est d'autant plus marquée que les réserves en hydrates de carbone sont plus abondantes et s'accompagne d'azoturie. La glycosurie adrénalinique débute aussitôt après l'administration de l'adrénaline et dure en général quelques heures, mais peut persister de un à trois jours.

Effets de la surrénalectomie sur la glycémie et la glycosurie. — L'extirpation totale des deux capsules est suivie d'hypoglycémie (Herter, Herter et Wakemann, Bierry et Malloizel, Gatin-Gruzewska, Gautrelet et Thomas). Celle-ci apparaît rapidement et existe déjà une heure après la décapsulation.

Porges a constaté que la surrénalectomie entraîne très rapidement la disparition du glycogène du foie, et Schwartz est arrivé à des conclusions identiques.

André Mayer a démontré le premier que la piqûre du plancher du quatrième ventricule est inefficace après ablation des surrénales, et ce fait a été confirmé depuis par nombre d'expérimentateurs, par Landau, Kahn, etc...

Blum, Eppinger, Falta et Rudinger expliquèrent ce fait en admettant que la piqûre du plancher agit sur les capsules par les splanchniques, et détermine une abondante sécrétion d'adrénaline : cette hyperadrénalinémie produirait à son tour une hyperglycémie et la glycosurie. La démonstration de cette conception a été fournie par deux sortes d'expériences : on a montré tout d'abord qu'après piqûre du quatrième ventricule, la teneur du sang en adrénaline augmente (Watermann et Swit, Kahn). D'autre part, si chez un animal on pratique l'ablation d'une capsule, puis la piqûre du bulbe et enfin l'extirpation de la deuxième surrénale, et si on dose la quantité d'adrénaline contenue dans chacune de ces glandes, on constate une notable diminution de la teneur en adrénaline de la surrénale enlevée après la piqûre. Lorsqu'on enlève successivement les deux surrénales sans pratiquer de piqûre entre les deux extirpations, on n'observe jamais de faits de ce genre. Ainsi se trouve donc confirmée l'opinion que la glycosurie par piqûre est due à une hyperadrénalinémie (Borberg, Kahn).

Les recherches récentes de Starkenstein fournissent également des arguments en faveur de cette manière de voir. La glycosurie consécutive à l'asphyxie, à l'intoxication oxycarbonée ne se produisent plus après extirpation des capsules ; la section, la paralysie des splanchniques entravent également cette glycosurie. Par des dosages de l'adrénaline pratiqués sur les surrénales après provocation de la glycosurie par ces facteurs pathogéniques divers, Starkenstein conclut que dans ces cas également il s'agit d'une glycosurie adrénalinique.

Enfin, d'après Gautrelet et Thomas la glycosurie produite par l'injection d'adrénaline est elle-même liée à la présence des surrénales. Celles-ci étant supprimées, le taux du sucre du sang ne peut suffire à provoquer une véritable glycosurie.

Mécanisme de la glycosurie d'origine surrénale. — On a pensé pouvoir expliquer la glycosurie surrénale par un trouble de fonctionnement du foie, du pancréas, et par une action sur le pouvoir glycolytique du sang.

1. — Blum et Croftan supposèrent les premiers que la sécrétion surrénale agit sur le *foie*. Pour Croftan, le principe actif était une amylase, pour Blum une toxine. Herter et Wakemann, appliquant de l'adrénaline à la surface du pancréas, constatèrent une notable élévation de la richesse en sucre du sang de la veine sus-hépatique, tandis que la proportion de la glycémie restait invariable dans les autres territoires vasculaires. Lépine établit que la glycosurie adrénalique ne se produit plus après section de la moelle à la région cervico-dorsale. Peu après lui, Doyon, Morel et Kareff démontrent que l'injection d'adrénaline dans une veine mésaraïque peut faire disparaître très rapidement tout le glycogéne du foie, en trente minutes chez un chien soumis au jeûne depuis quarante-huit heures. A la suite de ces recherches, des travaux nombreux ont confirmé ce fait que l'adrénaline produit l'hyperglycémie et, par suite, la glycosurie en épuisant rapidement le glycogène hépatique. (Drummond et Paton, Wolovnik, Gatin-Gruzewska, Piccioli). Elle diminue également la quantité de glycogène que contiennent les muscles (Gatin-Gruzewska, Agasdchanianz).

Vandeput a montré enfin que, après la suppression fonctionnelle du foie (méthode de Nolf), l'injection d'adrénaline dans le sang n'y donne plus qu'un chiffre de sucre voisin de la normale ; l'hyperglycémie adrénalinique provient donc vraisemblablement de la mobilisation du glycogène hépatique.

Mais quel est le mécanisme de cette fonte du glycogène du foie ? Le principe actif des surrénales agit-il directement sur la cellule hépatique, ou ne l'influence-t-il que par l'intermédiaire du système nerveux ?

L'adrénaline provoque la dégénérescence du foie, c'est là un fait vérifié par tous les auteurs (Drummond et Paton Rzentkowski, Citron, Miler et Grober, etc), mais cet effet se manifeste surtout quand on utilise cette substance à des doses élevées, toxiques. Croftan avait pensé, d'après ses expériences, que l'extrait surrénal peut transformer

l'amidon, comme le glycogène en sucre ; les expériences que nous avons pousuivies à ce sujet avec l'adrénaline sont restées absolument négatives. Enfin, le fait que Lépine n'a pu obtenir de glycosurie par injection d'adrénaline après section de la moelle cervicale, semble s'opposer à l'hypothèse d'une action directe de cette substance sur les cellules hépatiques et le glycogène qu'elles contiennent.

On a donc tendance à admettre plutôt une action par stimulation d'origine nerveuse (Lépine, Herter et Wakemann, Underhil et Closson), et en faveur de cette hypothèse plaident encore les expériences de Doyon et Gauthier qui suppriment l'action azoamylique de l'adrénaline par l'atropine ; Bierry et Morel ont constaté que chez le chien, l'adrénaline ne provoque pas de glycosurie après section intrathoracique des splanchniques.

Cette action, exercée par l'extrait surrénal sur le foie, ne paraît pas la seule, l'adrénaline ne semblant pas se borner en effet à mobiliser le glycogène hépatique : la glycosurie se produit également après inanition (Blum, Herter et Richards, Paton). Les animaux qui, par un jeûne prolongé ne présentent plus de glycosurie par injection d'adrénaline, éliminent à nouveau du sucre quand on leur donne de la graisse. Paton, et plus récemment Underhill et Closson, Eppinger, Falta et Rudinger attribuent, d'autre part, la glycosurie adrénalinique à la destruction des matières albuminoïdes.

2. — Comme nous l'avons dit, Herter et Wakemann badigeonnant le pancréas avec de l'adrénaline, constatèrent l'élévation du taux du sucre dans la veine sus-hépatique : ces auteurs en conclurent que le *pancréas*, impressionné par l'adrénaline, agit probablement sur le processus glycoso-formateur du foie par voie nerveuse. D'autre part, il est un certain nombre d'expériences qui tendraient à faire penser que l'adrénaline, pour produire la glycosurie, agit tout d'abord sur la fonction pancréatique. Cependant Lépine a montré que la glycosurie se produit immédiatement et même chez les chiens dépancréatés, avant qu'apparaisse la glycosurie d'origine pancréatique.

Zuelzer a insisté tout particulièrement sur les liens de parenté qui peuvent exister entre les deux glycosuries pancréatique et adrénalinique. Ayant injecté simultanément

l'extrait pancréatique et l'extrait surrénal, ou ayant fait précéder l'injection d'adrénaline d'une injection d'extrait de pancréas, il constata dans ces conditions l'absence de toute glycosurie. Ces faits furent vérifiés par Ghedini et Frugoni.

Zuelzer ayant extirpé le pancréas et lié en même temps les veines capsulaires ne vit apparaître aucune glycosurie et, d'autre part, Frouin, Zuelzer, Mayer, après ablation des surrénales chez l'animal dépancréaté, notèrent que la glycosurie ne tarde pas à s'arrêter ou à diminuer.

Enfin la neutralisation de la glycosurie adrénalique par injection d'extrait de pancréas a été confirmée par Biedl et Offer, Makaroff, Frugoni. Pour Comessatti il ne s'agirait pas d'une neutralisation d'ordre chimique, mais comme le pensent Eppinger, Falta et Rüdinger d'un antagonisme dynamique, la sécrétion pancréatique interne excitant l'activité du nerf vague. alors que l'adrénaline agit sur le système sympathique.

On doit remarquer cependant que le pouvoir de neutraliser l'adrénaline n'appartient pas spécialement à l'extrait de pancréas : il est dévolu également au suc pancréatique (Glaessner et Pick, Frugoni), à la lymphe (Biedl et Offer) et à toute une série de substances, hirudine, NaCl (Biedl et Offer, Tomazewski et Wilenko), peptone de Witte (Glaessner et Pick), choline (Gautrelet, contredit par Lohmann), pilocarpine (Ehrmann, Eppinger, Falta et Rüdinger), muscarine et chlorure de calcium (Ehrmann).

En somme, s'il paraît aujourd'hui démontré que des relations existent entre le pancréas et les surrénales, on ne peut encore expliquer de façon précise et certaine comment ces deux organes s'influencent réciproquement. L'hypothèse d'un antagonisme surréno-pancréatique n'est pas encore assez nettement démontrée pour qu'il soit possible d'expliquer ainsi le mécanisme du diabète adrénalinique. Mentionnons également l'opinion de Falta, Eppinger et Rüdinger qui veulent voir, dans les relations existant entre la thyroïde et le système chromaffine, un mécanisme régulateur de la glycémie ; mécanisme complexe dans lequel se trouvent également associées diverses glandes à sécrétion interne, foie, pancréas, etc.

3. — Il résulte enfin des recherches de Lépine que, peu après l'injection d'adrénaline, le *pouvoir glycolytique* du

sang est très diminué, presque aboli ; puis, au bout de quelques heures, alors que la glycosurie a cessé, il devient plus énergique qu'à l'état normal. Ces variations singulières de la glycolyse pourraient être en rapport avec la teneur du sang en globules blancs : ceux-ci varient, en effet, beaucoup en raison des troubles vasculaires. L'adrénaline ajoutée à du sang n'entrave pas, *in vitro*, la glycolyse.

Vandeput a observé également cette diminution du pouvoir glycolytique du sang sous l'influence de l'adrénaline ; il conclut de ses recherches que, *in vitro*, cette substance est dépourvue d'influence sur la glycolyse du sang extravasé, et que les hormones surrénales et pancréatiques ne peuvent, dans ces conditions, se neutraliser. Pour cet auteur, l'adrénaline n'agirait pas sur la glycolyse de façon directe mais de par sa toxicité générale, bouleversant l'organisme, déréglant le métabolisme des hydrates de carbone, etc. Récemment enfin, Achard et Desbouis ont établi qu'après injection d'adrénaline se produit une insuffisance glycolytique générale, une insuffisance de combustion du sucre par les tissus.

A l'heure actuelle, en somme, on doit se borner à enregistrer et à classer les résultats obtenus en ce qui touche cette question des rapports des glandes surrénales et du métabolisme des hydrates de carbone, sans qu'il soit possible encore d'étayer une théorie complète de la glycosurie adrénalinique.

Le diabète surrénal. — L'étude précédente nous engage à lui adjoindre l'exposé des quelques faits, d'ordre purement pathologique, permettant de soupçonner l'existence d'un diabète surrénal. L'hyperépinéphrie, c'est-à-dire l'hypersécrétion surrénale, est-elle capable de produire un véritable diabète, en clinique humaine ? C'est là une question à peine ébauchée.

West, Burghart, Ogle, Lépine ont rapporté des observations dans lesquelles on nota la coexistence d'altérations surrénales et du diabète. D'autre part, chez plusieurs brightiques (malades pouvant présenter de l'hyperadrénalinémie), Lépine a constaté l'existence d'une glycosurie plus ou moins importante.

Dans une étude sur le diabète surrénal, cet auteur a fait remarquer qu'une sécrétion interne, même abondante, ne paraît pas suffisante pour produire un diabète permanent. Pour qu'une glycosurie adrénalinique se transforme en véritable diabète, il faut qu'elle soit entretenue par une disposition diabétique de l'organisme.

Dans une série de recherches sur la glycosurie adrénalinique et sur sa valeur chez les diabétiques, l'un de nous (J. Parisot), a montré que chez de tels malades, débarrassés de leur glycosurie par un régime et un traitement appropriés, l'injection d'adrénaline produit pendant deux à quatre jours une émission de sucre qui peut atteindre en totalité 60 à 100 gr., et pour une émission journalière 20 à 30 gr. Or, chez un individu sain, l'injection d'adrénaline à dose même plus élevée que dans les cas précédents, entraîne une glycosurie dont la durée n'excède guère 24 heures et la valeur 4 à 5 gr. seulement de glucose.

D'autre part, chez ces diabétiques, l'étude de la courbe de tolérance pour les hydrates de carbone prouve que, sous l'influence de l'injection d'adrénaline, se manifeste une notable diminution de cette tolérance. Celle-ci, de même que la glycosurie, disparaît et l'état antérieur se rétablit tel qu'il était avant l'injection d'adrénaline.

Ces notions prouvent donc que, même en faible quantité, le produit de sécrétion des surrénales est capable d'entraîner une glycosurie marquée et prolongée chez des sujets présentant un état de disposition maximum pour le diabète.

Bien que peu nombreux encore, ces documents concernant le diabète surrénal méritaient néanmoins d'être signalés et rapprochés des faits expérimentaux.

La fonction pigmentaire des glandes surrénales. — Les troubles si remarquables de la pigmentation constatés chez les malades atteints de lésions surrénales ont, dès l'abord, attiré l'attention des expérimentateurs et des cliniciens et l'on s'est demandé s'il fallait voir dans la mélanodermie de l'addisonien une manifestation directe de l'insuffisance capsulaire. C'était là rechercher l'existence possible d'une fonction pigmentaire des surrénales, admise

bientôt par Brown-Séquard, Duclos, Pilliet, von Kahlden, Nothnagel et Riehl, etc... Aujourd'hui, on tend à penser, au contraire, que les altérations capsulaires n'interviennent que par l'intermédiaire du sympathique pour produire la mélanodermie : à la théorie purement glandulaire, a succédé la théorie nerveuse, et plutôt une théorie mixte glandulo-sympathique.

Sans doute, comme nous le verrons, est-il possible ainsi d'accorder entre eux des faits à première vue très divergents ; en l'absence de notions précises, sérieusement établies, on doit reconnaître, d'ailleurs, qu'il est très légitime d'accepter une théorie éclectique, n'ayant nullement la prétention d'être définitive. Cependant, peu à peu, bon nombre d'auteurs accordant une importance de plus en plus grande au système nerveux, paraissent actuellement dénier à la surrénale tout rôle dans l'évolution des pigments. Sans qu'on puisse encore discuter avec fruit la pathogénie de la mélanodermie addisonienne, on doit cependant, croyons-nous, admettre l'existence d'une fonction pigmentaire des glandes surrénales. C'est là une question qu'il a paru nécessaire de développer ici, les faits que nous allons envisager, bien que peu nombreux encore, ne devant pas être passés sous silence.

Le pigment des surrénales. — L'anatomie nous a montré la présence de pigment dans les surrénales, sa localisation dans des zones bien déterminées de la glande.

Sa nature et son origine ont été diversement interprétées et sont encore loin d'être complètement élucidées. Pour les uns, Lukjanow, Mulon, Ciaccio, il serait autochtone et d'origine plasmatique ; Mac-Mun, Auld, Pilliet. Guieysse, Carnot, soutiennent au contraire son origine hématique et exogène. Cependant, les caractères spéciaux de ce pigment (inaltérabilité par les acides, l'éther, l'alcool. incolorabilité par le ferrocyanure et l'acide chlorhydrique. ou par le sulfhydrate d'ammoniaque), le différencient des pigments d'origine hématique que l'on rencontre dans d'autres organes, et semblent plaider en faveur de son origine plasmatique locale. On a décelé, il est vrai, dans la corticale du fœtus ou des jeunes enfants des granulations pigmentaires donnant les réactions du fer.

On doit se demander d'ailleurs si le pigment ferrugineux, hémosidérine ou rubigine, ne peut se transformer en pigment dépourvu de fer, en mélanine, s'il est possible, en un mot, de produire du pigment mélanique en partant des globules rouges. Cette question a son importance puisqu'on sait que le pigment addisonien se rapproche de la mélanine. Or, Carnot, sur des préparations de pigment provenant de tumeurs mélaniques d'un vieux cheval blanc, a constaté que le ferrocyanure teintait en bleu quelques granules, alors que l'immense majorité des granulations ne présentait pas cette coloration. Schmidt a suivi, dans le sac lymphatique de la grenouille, les divers stades de transformation des globules rouges en pigment et constaté qu'à un certain moment le pigment ferreux perd complètement son fer. Carnôt a pu également vérifier cette évolution dans le tube digestif de la sangsue.

Ces faits étaient intéressants à rappeler, car ils permettent d'expliquer la transformation possible, au niveau des surrénales, d'un pigment renfermant du fer en un pigment qui n'en contient plus. Comme on va le voir, en effet, les surrénales fixent les pigments en circulation, les transforment et les détruisent.

Rôle des surrénales dans la fixation des pigments. — Le rôle joué par les surrénales dans la fixation du pigment est démontré par deux ordres de faits : d'une part, après hémolyse exagérée on peut constater que les capsules sont surchargées de pigment sanguin ; d'autre part, après injection de granulations pigmentaires d'origines diverses, on voit celles-ci fixées en divers points de l'organisme, en particulier dans les surrénales.

Pilliet, supposant que ces glandes sont chargées de détruire les globules rouges altérés et que cette destruction donne naissance au pigment qu'elles renferment, injecte à des animaux des substances hémolysantes et constate, en effet, une surproduction de pigment surrénal. C'est là, d'ailleurs, un fait qui a été vérifié dans nombre de cas chez l'homme, dans les états hémolytiques, au cours du diabète bronzé, etc.

D'autre part, Carnot, ayant fait des injections sous la peau et dans le péritoine de pigment choroïdien, de méla-

nine, a constaté qu'une partie de ce pigment atteignait la surrénale et s'y fixait.

Horand, après injections d'hémoglobine, de trypanroth ou de mélaïne du poulpe à des grenouilles, dans le sac dorsal, a retrouvé du pigment dans les capsules, surtout au niveau de la zone réticulée.

C'est donc un fait démontré que les glandes surrénales possèdent la propriété de fixer les pigments, propriété qu'elles partagent sans doute avec nombre d'organes, mais dont nous allons voir l'importance.

Rôle des surrénales dans la destruction et la transformation des pigments. — Brown-Séquard avait supposé que la surrénale détruit un chromogène capable de donner du pigment. Abelous et Langlois ont admis également cette action. Béhier, Muhlmann et d'autres auteurs ont soutenu une conception analogue ; ce n'étaient là qu'hypothèses.

Carnot, dans ses expériences sur la fixation du pigment par les capsules, a établi également que les cellules réticulées non seulement absorbent les grains mais également les digèrent; il a noté, en effet, à ce niveau, les indices d'une décoloration et d'une disparition rapides des granules pigmentaires.

Nous avons nous-même constaté qu'après injection de produits fortement hémolysants, tels que la toluylène diamine, on peut observer une importante surcharge des capsules en pigment donnant les réactions du fer ; il s'agit de pigment libéré des globules rouges altérés, de pigment d'origine exogène. Ce fait constaté sur une des capsules, l'autre restant en place, l'animal survit et, au bout de quelques jours, est sacrifié. L'examen de la seconde surrénale prouve que le pigment ferrugineux (qu'elle devait contenir) a été transformé en partie ou même en totalité pendant ce laps de temps, et que le pigment non ferrugineux est, par contre, particulièrement abondant. Il semble donc y avoir eu transformation *in situ* du pigment exogène ferrugineux.

D'autre part, l'un de nous (J. Parisot) a montré que, *in vitro*, l'adrénaline était capable de transformer le pigment sanguin en pigment biliaire, caractérisé par ses réactions

essentielles ; l'examen spectroscopique a permis de suivre les principaux stades de cette transformation.

Chez l'animal, il a été possible, par injections répétées d'adrénaline, de produire un véritable ictère hémolytique, s'accompagnant d'urobilinurie et même de biliribinurie.

S'il semble démontré que la surrénale est capable de transformer le pigment sanguin, on doit, d'autre part, se demander quelle influence la capsulectomie peut exercer sur la pigmentation cutanée.

Effets de la surrénalectomie sur la pigmentation. — Brown-Séquard, Marino-Zucco puis Boinet constatèrent après altération ou destruction des capsules, la présence dans le sang et divers organes de granulations pigmentaires, formées d'un pigment noir.

Nothnagel (dans trois cas), Tizzoni (dans treize cas), ont observé de la pigmentation de la peau et des muqueuses chez le lapin privé de ses surrénales. F. et S. Marino-Zucco, ont noté également chez le lapin, de quatorze à vingt-quatre jours après capsulectomie unilatérale, l'apparition de taches pigmentaires, de coloration gris-ardoisé, de la taille d'une lentille environ ; ces macules disparurent au bout de deux mois. Des constatations analogues ont été faites par ces mêmes auteurs chez des animaux ayant été soumis à des injections intracapsulaires de cultures bactériennes, etc... Abelous, chez la grenouille, a vu, 24 heures après la surrénalectomie, la peau se foncer, et de jaune clair, devenir noirâtre, bronze foncé. Ces troubles de coloration peuvent s'atténuer sous l'influence d'injection de un à deux dizièmes de milligr. d'adrénaline dans le sac lymphatique ; au bout de 8 à 10 heures, la peau reprend sa teinte foncée primitive. Il semble que ces variations de la coloration des téguments soient liées à des modifications dans l'état des chromoblastes.

Enfin Charrin note la présence de taches pigmentaires brunes et même noirâtres chez les chiens ayant reçu des injections d'extrait aqueux glycériné de capsules surrénales. Malgré ces quelques faits positifs, la plupart des auteurs ont échoué dans les essais de reproduction, chez l'animal, de la mélanodermie addisonienne.

Plus récemment, des recherches ont été poursuivies à ce

sujet, suivant une technique différente, par KÖNIGSTEIN, MEIROWSKY. Ce dernier auteur a montré qu'un fragment de peau, prélevé chez l'homme par exemple, présente une notable augmentation de sa pigmentation après séjour à l'étuve. La valeur de cette hyperpigmentation serait en rapport avec le degré de l'élévation de température, et elle dépendrait également de l'aptitude à la pigmentation de l'organisme dont provient le fragment cutané.

KÖNIGSTEIN, utilisant la technique de MEIROWSKY, a pu dans une série d'expériences fournir la preuve que chez le chien, l'aptitude à la pigmentation est considérablement augmentée après surrénalectomie double. C'est ainsi que, dans cinq cas, se manifestait une différence de coloration très appréciable entre les fragments cutanés témoins (étudiés avant capsulectomie) et les portions de peau prélevées 8 à 10 heures après l'opération : dans le premier cas on notait une teinte légèrement jaune, dans le second une coloration brun-noirâtre.

Ces réactions sont bien sous la dépendance de l'insuffisance surrénale, car après capsulectomie unilatérale elles font complètement défaut et n'apparaissent qu'après ablation de la surrénale restante. D'autre part, l'injection de sérum adrénalinisé, à un animal privé de capsules, les supprime également ; ces divers résultats expérimentaux ont été vérifiés par BIEDL et HOFSTÄTTER.

MEIROWSKY a pu observer, chez l'homme, des faits aussi nets en utilisant des fragments de peau d'individu sain et de malades atteints d'insuffisance surrénale à forme addisonienne.

Ces différentes recherches contribuent donc à faire penser que les surrénales possèdent réellement un rôle de première importance dans la pigmentation et sa régulation. Mais bien des inconnues demeurent encore dans ce problème : par quel mécanisme les glandes agissent-elles, sur quelles substances porte leur action, et faut-il voir dans le pigment addisonien (genre mélanine) un pigment d'origine sanguine, déjà modifié par les surrénales, mais incomplètement du fait de l'insuffisance de ces glandes ? Ou doit-on penser avec MEIROWSKY que, les capsules étant profondément lésées, les produits de désintégration des matières albuminoïdes, la tyrosine et ses dérivés, ne peuvent plus être utilisés pour la formation de l'adrénaline

et, restant ainsi fixés dans les tissus, s'y transforment sous l'influence des oxydases en pigment mélanique ?

Ce ne sont là encore qu'hypothèses et seules des recherches nouvelles pourront nous éclairer sur ces points particuliers de la fonction pigmentaire des glandes surrénales.

CHAPITRE VII.

Physiologie des glandes surrénales accessoires.

Sommaire. — Les glandes surrénales accessoires. — Leur rôle compensateur dans l'insuffisance surrénale expérimentale. — Effets de leur destruction. Système interrénal et système chromaffine. — Etude des propriétés de leurs extraits : toxicité, action sur l'appareil circulatoire. — Conclusions.

La physiologie des glandes surrénales accessoires est à peine ébauchée ; cependant l'intérêt que présente une telle étude nous a engagé à réunir en un chapitre particulier les quelques faits acquis à ce sujet.

Aujourd'hui, aucun doute ne subsiste sur le rôle important joué par les formations surrénales aberrantes après ablations uni- et surtout bilatérales des capsules. Ce sont elles, en effet, qui, par leur nombre plus ou moins considérable, par leur développement plus ou moins marqué, interviennent et modifient dans un sens ou dans l'autre le résultat des expériences.

Chez les animaux survivant à la surrénalectomie double, on peut déceler, en effet, l'existence de glandules accessoires notablement hypertrophiées et qui, invisibles au moment de l'opération, se présentent avec le volume d'un pois et même davantage dix, quinze ou vingt jours après la capsulectomie. Des expériences prouvent que si l'on vient alors à détruire ces glandules hypertrophiées, l'animal succombe rapidement, ce fait constituant non seulement la démonstration du rôle compensateur joué par elles, mais fournissant également la preuve qu'à ce point de vue les fonctions du système surrénal extra-capsulaire sont semblables à celles des glandes surrénales elles-mêmes.

L'embryologie, l'anatomie, l'histologie nous ont montré que ce système surrénal extra-capsulaire était constitué de deux sortes de formations, bien individualisées par leur structure, formations interrénales à type cortical, et formations chromaffines à type médullaire. Au point de vue de leurs fonctions, dans leur rôle compensateur des capsules absentes, toutes deux interviennent-elles également, ou faut-il considérer qu'elles réagissent chacune d'une manière spéciale ?

Il est, à ce sujet, peu d'expériences bien concluantes étant donnée la grande difficulté qu'il y a de vérifier l'état fonctionnel de glandules cachées et éparses en des points très nombreux et variables de l'organisme. Cependant divers auteurs, Biedl en particulier, ont constaté chez plusieurs animaux ayant survécu à la capsulectomie double que les glandes hypertrophiées étaient composées uniquement de substance corticale. D'autre part, Biedl, pratiquant essentiellement l'ablation du système interrénal chez les poissons, voit ceux-ci succomber malgré l'intégrité de leur système chromaffine. En pareille question il est difficile de conclure, si l'on songe surtout, comme nous l'avons dit, qu'on n'est pas fixé encore de façon précise sur la part qui revient, dans la production des accidents de l'insuffisance surrénale expérimentale, à chacune des substances qui composent les capsules elles-mêmes, subtance corticale et substance médullaire.

Après ablation des deux glandes carotidiennes chez le cobaye, Scaffidi n'a constaté, aucun trouble apparent. Vassale, extirpant une capsule surrénale et le paraganglion aortique chez une petite chienne, a observé un léger arrêt de développement ; cet animal, au bout d'un certain temps, mit au monde deux petits chiens qui succombèrent peu de temps après leur naissance, et dont l'un présentait des déformations rachitiques.

Dans des recherches récentes, Vassale, pratiquant chez le chat la destruction complète de la glande carotidienne a obtenu comme résultat constant une dépression de l'animal et une glycosurie notable (de 10 à 12,5 °/₀₀), diminuant dans la suite pour disparaître en l'espace de quatre à cinq jours. D'après Vassale, cette glycosurie ne dépendrait pas de lésions des nerfs, qu'on sait très abondants dans la glande.

Les extraits des glandes surrénales accessoires.— Avant d'envisager l'action physiologique des extraits de corpuscules interrénaux et celle des extraits de glandes chromaffines, rappelons que ces dernières, caractérisées essentiellement au point de vue microscopique par l'affinité spéciale de leurs éléments vis-à-vis des sels de chrome, sont représentées dans l'organisme humain par une série de formations dont les plus importantes et les mieux étudiées sont la glande carotidienne, l'organe de Zuckerkandl, le paraganglion cardiaque et la glande coccygienne de Lusckha.

Toxicité des extraits. — Swale Vincent a pu, tout d'abord, constater que les extraits de corps interrénaux des Sélaciens (homologues de la substance corticale des Vertébrés supérieurs) injectés sous la peau à des animaux, à la souris, ne semblent exercer aucune action, alors que les extraits de corps suprarénaux (paraganglions, homologues de la médullaire surrénale) produisent des troubles respiratoires, une chute de la température, la mort survenant au bout de quatre à cinq minutes. Biedl et Wiesel ont vérifié, chez le chien et le lapin, la toxicité que possèdent, en injection intraveineuse, ces extraits de corps suprarénaux.

Frugoni vient de montrer que l'injection dans les veines d'extrait de glande carotidienne à des lapins de 1.500 gr. à 2 kilogr. se montre mortelle à la dose de quatre à six cent. cubes, correspondant environ à la valeur d'une lande carotidienne de jeune veau. L'animal meurt, en général, au bout d'une minute, après avoir présenté des convulsions, un affaiblissement puis un arrêt de la respiration, le pouls étant tout d'abord fortement frappé et ralenti. Frugoni a noté de plus la leucopénie, l'incoagulabilité du sang et la possibilité d'accoutumer l'animal par des injections de doses progressivement croissantes, si bien qu'on peut lui faire supporter des quantités de produit qui égalent trois ou quatre fois la dose mortelle habituelle.

Action des extraits sur l'appareil circulatoire. — Swale Vincent a montré le premier que, parmi les glandes surrénales accessoires, il en est dont les extraits possèdent la propriété d'élever, de façon manifeste, la pression artérielle

et que celles-là seules fournissent des extraits actifs qui ont une structure identique à celle de la médullaire surrénale ; en effet, les extraits de corpuscules interrénaux qui correspondent morphologiquement à la substance corticale, n'agissent pas sur la tension artérielle.

Biedl et Wiesel ont constaté que l'organe de Zuckerkandl possède ces mêmes propriétés hypertensives et Mulon, portant ses recherches sur la glande carotidienne du cheval, a observé également l'élévation de la pression sanguine sous l'influence d'injections intraveineuses de ses extraits. Les graphiques obtenus sont entièrement comparables aux tracés si caractéristiques de l'hypertension d'origine médullaire ou adrénalinique.

Frugoni n'est pas arrivé, dans ses recherches sur la glande carotidienne, aux mêmes résultats que Mulon. Pour cet auteur, l'extrait carotidien, après une augmentation initiale modérée de la tension artérielle, entraîne une hypotension plus considérable, prolongée, s'accompagnant de ralentissement et d'augmentation d'amplitude des pulsations cardiaques. Pour Frugoni, l'action vaso-motrice des extraits serait caractérisée par une vaso-dilatation ; il croit pouvoir tirer cette conclusion de l'effet produit par l'extrait sur les vaisseaux du poumon en circulation artificielle. Mais ces expériences ne paraissent avoir qu'une valeur relative, étant donnée la complexité des phénomènes vaso-moteurs qui se manifestent au niveau de la circulation pulmonaire, en particulier après injection d'extrait surrénal : nous avons insisté, d'ailleurs, assez longuement sur ces faits pour n'y plus revenir ici. Sur le cœur isolé, on constate, après un ralentissement du rythme, un renforcement et une amélioration des pulsations.

Quoiqu'il en soit, malgré les faits contradictoires de Frugoni (faits qui nécessitent d'ailleurs une vérification), on peut conclure que les glandes dites chromaffines, à structure du type médullaire, possèdent la propriété d'élever la pression sanguine, alors que les corpuscules interrénaux, à structure du type cortical, ont à ce sujet une action nulle ou peu manifeste. Les réactions physiologiques ainsi produites sont donc comparables à celles qu'entraînent les extraits des substances médullaire et corticale de la surrénale elle-même.

Ces notions, bien que peu nombreuses encore, sont

néanmoins suffisantes pour autoriser à conclure que les formations surrénales extra-capsulaires possèdent une sécrétion interne, et qu'on doit les considérer, au point de vue fonctionnel, comme partie constitutive de l'appareil surrénal général, conclusion parfaitement en accord avec ce que nous ont enseigné précédemment l'embryologie, l'anatomie et l'histologie.

CHAPITRE VIII.

Les glandes surrénales et la défense de l'organisme.

Sommaire. — Les fonctions des glandes surrénales. — Fonction neuromyotonique. — Fonction antitoxique : ses bases. — Action de la sécrétion surrénale sur les poisons d'origine endogène et d'origine exogène. — Preuves anatomiques du rôle antitoxique des capsules : l'hyperplasie corticale au cours des toxi-infections. — Preuves physiologiques : essais de neutralisation des poisons par l'extrait surrénal *in vitro* : l'insuffisance surrénale crée un état de moindre résistance aux infections et aux intoxications. — Effet paradoxal de la capsulectomie unilatérale : hyperrésistance aux toxi-infections des animaux privés d'une capsule ; son mécanisme : rôle de l'hypertrophie compensatrice et de l'hypersécrétion des lipoïdes et de la cholestérine. — Conclusions.

Après les études analytiques précédentes, il convient, en groupant les faits principaux, d'envisager de façon plus générale le rôle dévolu à l'appareil surrénal dans l'organisme. On est habitué à considérer aux capsules deux fonctions principales : une fonction angiotonique et une fonction antitoxique.

La première concerne essentiellement l'action qu'exerce la sécrétion surrénale sur la circulation. Il semble qu'en l'état actuel de nos connaissances, pareil terme ne puisse plus être conservé car s'il désigne parfaitement l'effet vasculaire, il ne rappelle en rien les multiples influences que possèdent les extraits surrénaux vis-à-vis des appareils musculaires les plus variés, muscles lisses et muscles striés. Nous avons montré que l'effet de l'adrénaline sur les vaisseaux n'est qu'un cas particulier de son action générale sur le système neuro-musculaire tout entier. Nous avons vu également que le mécanisme de cette action était identique en tous points, mais éminemment complexe, consistant en l'excitation de formations nerveuses intermédiaires

qui participent pour ainsi dire et du nerf et du muscle. Tous ces faits nous engagent donc à conclure que l'expression « fonction angiotonique » est incomplète, et qu'elle doit être remplacée par celle de *fonction neuromyotonique* : ainsi est mise en évidence la notion de l'action musculaire générale, et celle du mécanisme de cette action neuro-musculaire.

On a attribué aux glandes surrénales un pouvoir *antitoxique* à l'égard des poisons endogènes et des poisons exogènes. C'est là une question que nous avons à peine étudiée précédemment, aussi est-il nécessaire de l'envisager avec quelque détail.

Fonction antitoxique des glandes surrénales. — L'insuffisance surrénale expérimentale, qu'elle soit consécutive à l'ablation ou à la destruction plus ou moins complète des capsules, entraîne, nous l'avons dit, une série de manifestations caractéristiques d'une intoxication générale de l'organisme : la toxicité des urines, du sang des animaux capsulectomisés et l'action neutralisante, antitoxique des extraits surrénaux, en constituent la preuve.

Albanèse supposa tout d'abord que les surrénales étaient chargées de détruire la neurine, produit toxique de désassimilation du système nerveux. Marino Zucco sembla vérifier cette hypothèse en trouvant la neurine dans l'urine d'addisoniens, mais Boinet et Langlois ne purent confirmer cette théorie. Il est un certain nombre de faits, dus en particulier à Abelous et à Langlois, qui engagent à penser que cette action des glandes s'exerce sur des poisons d'origine musculaire possédant un effet analogue à celui du curare. Ces poisons curarisants n'ont pu être décelés par tous les expérimentateurs, mais il est bien des recherches qui prouvent sans nul doute l'influence de la sécrétion capsulaire sur le travail musculaire, et en particulier son action remarquable sur le muscle fatigué.

Les surrénales jouent-elles un rôle dans la neutralisation, la destruction des poisons exogènes ? En faveur de cette fonction antitoxique, combattue par nombre d'auteurs, on peut invoquer des arguments d'ordre anatomique et d'ordre physiologique.

L'hypertrophie surrénale dans les infections et les intoxications. — Sous l'influence d'infections ou d'intoxications

variées, la surrénale réagit par l'hyperplasie de ses éléments glandulaires, bien manifeste surtout lorsque la toxi-infection est légère ou se produit lentement : lorsque, au contraire, celle-ci est brutale et intense on constate plutôt la dégénérescence et l'insuffisance des capsules. L'hypertrophie surrénale est, dans ces conditions, surtout localisée à la corticale; or, on sait que cette portion de l'organe sécrète des substances telles que les lipoïdes, lécithine et cholestérine, dont le rôle antitoxique a été mis en évidence tout spécialement dans ces dernières années : c'est là, d'ailleurs, un point sur lequel nous reviendrons ultérieurement.

On a cherché à mettre en évidence, par l'expérimentation, la fonction antitoxique des surrénales et on a eu recours ainsi à diverses méthodes de recherches : suppression totale ou partielle des capsules, suivie d'inoculations septiques ou toxiques ; emploi de l'extrait capsulaire ou de l'adrénaline soit mélangé *in vitro* avec l'agent toxique, soit injecté en même temps, avant ou après lui, à un animal.

Pouvoir antitoxique des extraits surrénaux. — Effets de la surrénalectomie totale sur la résistance aux infections et aux intoxications. — Albanèse établit le premier que, chez les grenouilles acapsulées, l'injection de neurine est plus mal supportée que chez les grenouilles normales, tandis qu'à d'autres poisons, strychnine, atropine, grenouilles acapsulées et grenouilles normales opposent une résistance égale. Boinet ne put confirmer ces expériences.

Abelous et Langlois ont, à leur tour, étudié l'action des surrénales sur divers toxiques. Il ont établi tout d'abord leur rôle antitoxique *in vivo* vis-à-vis de l'atropine ; l'injection sous-cutanée de un centigr. de sulfate d'atropine entraîne l'apparition des signes d'intoxication plus rapidement chez la grenouille acapsulée que chez la grenouille normale. Chez le lapin, l'extrait surrénal exerce une notable influence sur la strychnine, mais faible sur le curare, car la mort survient presque aussi vite après injection du mélange de curare et d'émulsion de substance surrénale qu'après injection de la solution curarique témoin.

Charrin et Langlois ont fait porter leurs recherches sur la nicotine ; ils ont vu ainsi que la nicotine pure ou mélangée avec du tissu rénal, de tissu musculaire, est mortelle pour le cobaye à la dose de 6 milligr., tandis qu'il faut

en injecter 8 milligr. pour produire la mort quand on l'additionne de substance hépatique ou d'extrait surrénal. Langlois admet un effet antitoxique faible vis-à-vis de la strychnine et de l'atropine. A ce sujet, Dubois n'a obtenu que des résultats négatifs.

Wybauw a étudié l'action réciproque de l'extrait capsulaire et de la toxine diphtérique *in vitro* et *in vivo*, sur la grenouille et le cobaye, et pour lui il ne se produit aucune neutralisation de ces deux substances.

Les recherches les plus importantes sur la fonction antitoxique des capsules surrénales sont dues à Oppenheim. De ses expériences, cet auteur a pu conclure que l'extrait surrénal, mélangé à des substances toxiques diverses, ou injecté aux animaux en même temps que ces substances, augmente dans un grand nombre de cas la résistance de l'organisme à l'intoxication. C'est avec le phosphore et avec les poisons de l'urine humaine qu'il a obtenu les résultats les plus frappants : survie prolongée ou même définitive des animaux ayant reçu, en même temps que les poisons, une certaine quantité d'extrait capsulaire, alors que les témoins mouraient rapidement. Par contre, vis-à-vis d'autres toxiques tels qu'arséniate de potasse, atropine, strychnine, l'action antitoxique est peu évidente. L'insuffisance surrénale, qu'elle soit secondaire à la suppression totale des capsules ou à l'altération expérimentale profonde des glandes laissées en place, entraîne un état de moindre résistance de l'organisme vis-à-vis des toxi-infections ; c'est là un fait qui, nous le montrerons, trouve sa confirmation en clinique humaine.

Plus récemment, certains auteurs ont poursuivi de nouvelles études à ce sujet en recherchant, soit l'influence de la destruction des surrénales, soit l'effet antitoxique non plus des extraits capsulaires en totalité, mais de l'adrénaline.

J. Camus et Porak (1913), ont constaté que la destruction partielle des surrénales, chez le lapin, peut, suivant son degré et suivant le temps écoulé après l'opération, diminuer, ne pas modifier et parfois augmenter la résistance à l'intoxication par le curare. Après destruction totale des deux capsules, la résistance à la curarisation, de même qu'à l'intoxication par la strychnine, est nettement diminuée. Par exemple, les lapins décapsulés présentent de l'hyperexcitabilité avec des doses de strychnine qui n'im-

pressionnent pas les lapins normaux ; ils meurent en crises convulsives sous l'influence de doses qui donnent seulement de l'hyperexcitabilité passagère aux animaux témoins, intacts. Ces expériences nouvelles constituent donc des arguments convaincants en faveur de la fonction de défense que possèdent les surrénales.

Pouvoir neutralisant de l'adrénaline vis-à-vis des toxines. — D'autre part, Panella a constaté que l'adrénaline retarde de façon manifeste l'intoxication curarique. D'après les expériences de A. Marie, la solution d'adrénaline au millième, mélangée *in vitro* avec la toxine tétanique, en neutralise environ cinquante doses mortelles après un séjour de quelques heures en tube fermé à la température de 37°. L'adrénaline synthétique gauche possède des propriétés identiques. Lorsque les mélanges sont conservés à la glacière, ils gardent leur activité tétanisante. La poudre de surrénale ne jouit d'aucune de ces propriétés, et même il suffirait d'ajouter une trace d'extrait surrénal au mélange adrénaline-toxine pour empêcher la neutralisation de se produire. Enfin, l'adrénaline oxydée a perdu son pouvoir antitoxique ; cette constatation pourrait donc engager à penser que ce sont des phénomènes d'oxydation qui interviennent dans ces réactions.

Josué et Paillard ont montré que l'adrénaline ne modifie pas le pouvoir opsonique, soit *in vitro*, soit *in vivo*, chez des animaux traités pendant plusieurs mois par des injections répétées d'adrénaline. Ce fait est intéressant à connaître, car il permet de conclure qu'on peut utiliser l'adrénaline et les extraits surrénaux pour lutter contre l'insuffisance cardio-vasculaire au cours des maladies infectieuses, sans risquer ainsi de nuire au pouvoir opsonique du plasma.

A certains de ces faits, engageant à conclure que les surrénales possèdent une fonction antitoxique, diverses objections ont été opposées : les unes, basées sur la technique suivie, quelquefois peu sûre, infidèle, les autres sur le résultat d'expériences qui paraissent dès l'abord contradictoires.

Effets de la surrénalectomie unilatérale sur la résistance aux infections et aux intoxications. — L'ablation d'une partie du tissu capsulaire, notamment la surrénalectomie unilatérale, ne détermine pas, en effet, comme il semblerait

logique de le supposer, une diminution de la résistance organique aux infections et aux intoxications. Tout au contraire, Charrin et Langlois ont montré que l'inoculation de toxine pyocyanique était sans effet nocif chez les animaux monocapsulectomisés depuis trois semaines, alors qu'elle était mortelle pour les témoins. Employant le phosphore et le bacille de Löffler, Oppenheim a observé des faits analogues, dans les mêmes conditions. On conçoit que pareilles expériences puissent surprendre et soient, à première vue, difficilement conciliables avec la notion d'un pouvoir antitoxique des capsules. Oppenheim a cru pouvoir expliquer ces faits grâce à la constatation de l'hypertrophie, souvent énorme, et de l'hyperactivité sécrétoire de la glande laissée en place. Celle-ci, plus volumineuse à elle seule que les deux capsules normales, pourrait agir avec plus d'efficacité et permettrait ainsi une lutte plus active contre l'intoxication.

Rôle de l'hypersécrétion des lipoïdes et de la cholestérine. — Cette interprétation constituant, en somme, un nouvel élément de démonstration en faveur de la fonction antitoxique des organes surrénaux, trouve une confirmation remarquable dans les récents travaux de J. Troisier et Grigaut (voir page 146). Ces auteurs ont montré, en effet, que l'hypercholestérinémie consécutive à l'ablation d'une capsule apparaît à peu près en même temps que l'hypertrophie compensatrice de la surrénale laissée en place, et qu'il y a, d'autre part, une coïncidence frappante entre la période d'hyperrésistance aux infections signalées par Charrin et Langlois, Oppenheim, et le moment où se manifeste l'hypercholestérinémie. Or, le rôle antitoxique de la cholestérine est aujourd'hui bien connu, et les recherches de Chauffard et de ses élèves Laroche et Grigaut ont contribué tout spécialement à mettre en évidence cette réaction hypercholestérinémique post-infectieuse, qui constitue une véritable réaction défensive de l'organisme. Ainsi donc peut s'expliquer l'hyperrésistance des animaux unicapsulectomisés, par le passage dans le sang d'un excès de lipoïdes, de cholestérine, sécrétée par la corticale de la surrénale hypertrophiée.

Les résultats fournis par la méthode expérimentale, par l'histophysiologie, par la chimie biologique, tendent donc

à confirmer l'existence d'une fonction antitoxique des surrénales, que celles-ci ne sont pas seules d'ailleurs à posséder parmi les autres glandes à sécrétion interne. En effet, au point de vue particulier de la cholestérine, la sécrétion endocrine de cette substance n'est pas une réaction étroitement spécifique des capsules ; elle constitue une réaction de groupe des glandes endocrines, dans laquelle, il est vrai, l'appareil surrénal semble jouir d'une importance prépondérante.

Conclusions. — Ces quelques notions, concernant la fonction antitoxique des surrénales, viennent s'ajouter à celles que nous possédions déjà sur le rôle général des capsules dans la défense de l'organisme : la conception de ce rôle de défense doit être, en effet, assez vaste. On peut dire que les surrénales sont des glandes nécessaires, non seulement parce qu'elles fixent, transforment ou détruisent des pigments, des poisons exogènes et surtout endogènes, mais aussi parce que leur sécrétion, constituant le stimulant utile des éléments neuro-musculaires, contribue ainsi tout particulièrement à maintenir le tonus des muscles de la vie végétative, et agissant enfin sur les fonctions et les sécrétions principales de l'économie, influence de la sorte le métabolisme et régularise la nutrition générale.

Troisième Partie.

Anatomie pathologique générale

des

Glandes surrénales.

Avant d'aborder l'étude des grands syndromes surrénaux dont l'apparition est liée aux lésions soit dégénératives, soit hyperplasiques des surrénales, il y a lieu d'étudier dans leur ensemble et d'une manière systématique les altérations de toutes natures dont ces glandes peuvent être le siège.

En effet, certaines des lésions capsulaires ne s'accompagnent d'aucune manifestation clinique appréciable, beaucoup ne sont que des trouvailles d'autopsie, plusieurs d'entre elles ne peuvent même être mises en évidence que par les examens histologiques les plus minutieux.

D'autre part, il ne faut pas oublier que si l'apparition des syndromes d'insuffisance surrénale est liée à l'altération plus ou moins étendue du parenchyme glandulaire, la nature de la lésion, l'aspect anatomique sous laquelle elle se présente n'ont qu'une importance secondaire. Si l'on envisage, par exemple, une des formes cliniques les plus typiques de l'insuffisance capsulaire, le syndrome d'Addison, on voit qu'elle peut être la conséquence des altérations surrénales les plus diverses, tuberculose, syphilis, atrophie simple, néoplasie, etc. ; le facteur important, dans ce cas, réside moins dans la nature et la qualité, pourrait-on dire, de la lésion, que dans l'étendue et le mode d'évolution du processus dégénératif. Des affections et des dégénérescences de la glande, très différentes entre elles, sont donc susceptibles de se manifester au point de vue clinique par des symptômes identiques.

Toutes ces raisons nous ont engagé à étudier tout d'abord, l'anatomie pathologique générale des surrénales ; ainsi sera-t-il possible de nous borner dans l'étude clinique des syndromes surrénaux à rappeler et à grouper à l'occasion de chacun d'eux, les lésions déjà décrites qui peuvent leur donner naissance.

CHAPITRE I.

Atrophie, hypertrophie, dégénérescence des glandes surrénales.

Sommaire : Absence congénitale et aplasie des glandes surrénales. — Relations entre l'aplasie surrénale et les malformations encéphaliques. — Atrophie simple, atrophie d'origine inflammatoire et atrophie neurotique. — Hypertrophie et hyperplasie surrénales ; hypertrophie compensatrice ; réactions hyperplasiques corticale et médullaire dans les maladies chroniques. — Dégénérescence parenchymateuse ; dégénérescences et surcharges graisseuse, glycogénique, pigmentaire. — Dégénérescences hyaline, amyloïde. — Calcification.

Absence congénitale et aplasie des glandes surrénales. — L'étude physiologique des capsules surrénales nous a montré le rôle capital joué par ces glandes dans l'organisme : la disparition totale du tissu capsulaire ne paraît pas compatible avec la vie. C'est donc avec grande réserve qu'il faut admettre les observations relatives à l'absence totale de l'appareil surrénal. Parmi les cas qui ont été signalés, deux sont particulièrement intéressants en ce sens que les individus atteints de cette anomalie n'ont présenté, durant leur vie, aucun signe d'insuffisance surrénale. De ces deux observations, la plus ancienne est celle de Martini (1856) qui constata, à l'autopsie d'un tuberculeux de 40 ans, une absence complète des capsules. Celle de Jones et Sieveking a trait à un cas analogue, concernant un jeune garçon de 6 ans, mort à la suite de brûlures étendues.

Dans une seconde catégorie de faits, l'absence totale des surrénales s'est manifestée, à une époque plus ou moins

éloignée de la naissance, par les principaux signes du syndrome addisonien. RISPAL, à l'occasion d'un cas personnel, pouvait, en 1896, y joindre deux observations antérieures : l'une de FLETCHER, l'autre de KENT-SPENDER. A ces trois observations doivent s'ajouter celles de EUGEN SCHET, de GREEN, de BRAMWELL et plus récemment de HECHT.

Tous les faits d'absence complète des capsules surrénales sans apparition pendant un certain temps de phénomènes



Fig. 64.
Hypoplasie de la substance médullaire surrénale, d'après WIESEL.

morbides, sont passibles de sérieuses objections. En admettant l'exactitude des constatations faites aux autopsies, on doit toujours se demander si la présence d'organes rudimentaires ou de glandules aberrantes n'a pas passé inaperçue. On sait, en effet, qu'à l'état normal il est possible de rencontrer fréquemment et dans les points les plus divers de l'organisme, des formations surrénaliennes très capables de jouer un rôle de suppléance. Quoiqu'il en soit, un seul cas, bien étudié, présenterait aujourd'hui une importance considérable, en permettant de rechercher la participation des corpuscules corticaux et du système

chromaffine capables, dans ce cas, de remplacer l'organe principal.

L'absence unilatérale de l'une des surrénales a été plusieurs fois notée (Bramwell, Legg, Winslow). Cette constatation ne soulève pas les difficultés d'interprétation que nous avons précédemment envisagées ; elle permet d'étudier le rôle compensateur du seul organe développé. D'autre part, l'atteinte pathologique de la glande unique entraînant à sa suite l'apparition de l'insuffisance surrénale a, comme dans le cas de Monti, la valeur d'un fait expérimental.

Enfin, signalons l'aplasie simple de toute la substance médullaire dont deux cas ont été particulièrement bien étudiés par Ulrich et Klebs. La corticale seule était développée, et cette absence de la médullaire n'avait entraîné durant la vie aucun phénomène pathologique. Wiesel a, récemment, rapporté trois observations nouvelles d'aplasie du système chromaffine ; l'une d'elles est particulièrement intéressante par la coexistence des lésions surrénales avec l'hypertrophie du thymus et des autres formations lymphatiques (fig. 64).

Aplasie surrénale et malformations encéphaliques. — A côté des documents concernant l'absence complète de la surrénale, il faut placer les cas de développement incomplet : hypoplasie et aplasie de la surrénale. L'aplasie surrénalienne a surtout été constatée chez les sujets anormaux, atteints d'anomalies diverses du développement, chez les monstres.

Déjà Morgagni, Meckel, Otto, Tiedmann, avaient noté la coexistence de l'absence des surrénales avec les malformations du système nerveux. Mais on doit surtout aux observations de Zander sur les anencéphales et les hémicéphales, puis de Lomer, Biesing, Weiler, Weigerth, Magnus, Babaud, Ruju, Ilberg, Bender et Léri, d'avoir mis en relief que chez de tels monstres les capsules surrénales, ou bien font défaut complètement, ou sont mal conformées et en état d'aplasie. A ces différentes observations, il convient de joindre celles de Czerny et de Wagler, qui ont relevé de même l'aplasie surrénalienne au cours de l'hydrocéphalie. A ce sujet, les recherches de Léri sont particulièrement démonstratives. Dans le tableau suivant,

que nous empruntons à cet auteur, on voit nettement mis en évidence quel degré l'aplasie surrénale peut atteindre chez les anencéphales.

	Capsule surrénale (Poids en grammes).
Enfant nouveau-né	5.20.
Fœtus de 5 mois	1.20.
Anencéphale A (Poids 4.300 gr.)...	droite : 0.30. gauche : 0.60.
Anencéphale B (Poids 1.950 gr.)...	droite : absente. gauche : 0.10.
Anencéphale C (Poids 1.740 gr.)...	droite : 0.20. gauche : 0.20.
Anencéphale D (Poids 2.600 gr.)...	droite : 0.35. gauche : 0.30.

A côté de cette diminution remarquable du poids, il y a une diminution corrélative du volume des glandes qui sont, en général, plus petites et aplaties. Microscopiquement, la lésion consiste en une diminution d'épaisseur de toutes les couches glandulaires de la substance corticale et de la substance médullaire. Les capsules surrénales sont des capsules normales, en miniature, pour employer l'expression de Léri. Il n'y a pas d'atrophie au sens propre du mot, comme l'admettait Biesing ; les éléments cellulaires ont conservé leur volume habituel, leur nombre seul se trouve diminué. A côté de ce premier type d'altérations portant sur les deux substances, il faut signaler les lésions décrites par Czerny, chez les hydrocéphales, où la substance médullaire peut faire complètement défaut, tandis que la corticale est apparemment bien développée (fig. 65).

Quelle relation y a-t-il entre l'aplasie surrénale, l'anencéphalie et les autres vices de développement de l'encéphale. La constance de l'atrophie surrénale, relevée en particulier chez les anencéphales, et le degré extrême de cette atrophie font que l'on ne peut croire à une simple coïncidence. Deux explications principales ont été données pour rendre compte de ces altérations. Pour Zander, le développement des capsules est subordonné au développement normal de l'encéphale, l'atrophie cérébrale déterminant l'aplasie surrénale. Pour d'autres auteurs, l'agénésie capsulaire serait la lésion primitive et l'arrêt du développement du cerveau, la lésion secondaire, et l'on considère

ainsi que le trophisme cérébral est sous la dépendance de la fonction capsulaire. Les partisans de cette théorie font intervenir la fonction lécithinogène de la surrénale, dont l'insuffisance serait une cause favorisante des malformations cérébrales. Depuis les travaux de Léri, on sait d'autre part que l'anencéphalie est la conséquence de lésions

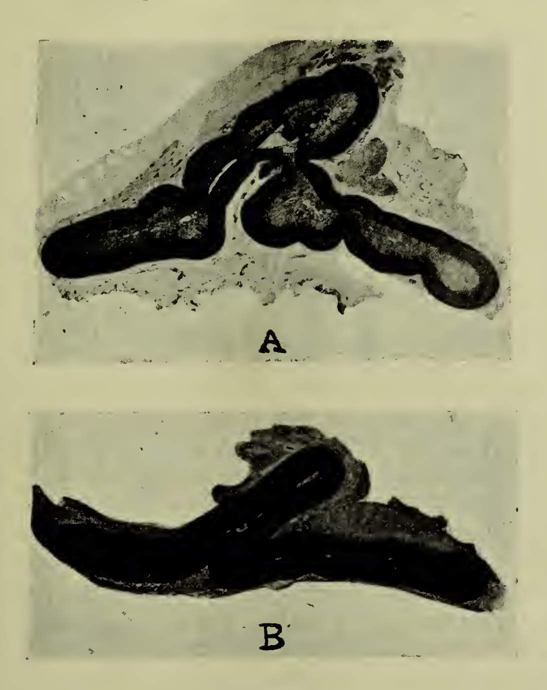


Fig. 65.
Aplasie surrénale dans l'hydrocéphalie, d'après Czerny.
A., Capsule surrénale de jeune enfant normal ; *B.*, Capsule surrénale d'hydrocéphale.

inflammatoires des méninges et de l'encéphale, évoluant pendant la vie intra-utérine. On pourrait donc admettre que, dans ces conditions, l'anencéphalie et l'aplasie surrénale, sans être sous la dépendance l'une de l'autre, relèvent d'un processus pathologique commun.

En effet, il est difficile de différencier de façon précise l'hypoplasie congénitale vraie et l'atrophie acquise, primitive ou secondaire.

Atrophie simple. — Dans ces dernières années, l'attention a été particulièrement attirée sur certains états atrophiques des surrénales, constatés à l'autopsie de sujets ayant présenté durant la vie des symptômes addisoniens, et dont la cause n'a pu être précisée en aucune façon. Cette atrophie a été désignée sous le nom d'atrophie simple ou idiopathique.

Les glandes, dans ce cas, sont petites, minces et aplaties, parfois difficiles à distinguer dans le tissu graisseux qui les entoure. L'examen histologique montre une réduction du nombre et du volume des éléments cellulaires des deux substances, parfois plus marquée dans l'une ou l'autre de celles-ci. Généralement les glandes ne montrent pas trace de lésion inflammatoire; la capsule fibreuse n'est pas épaissie, et le tissu conjonctif interstitiel n'est pas plus développé que normalement.

De telles observations ont été faites par Ebstein et par Roloff. Dans les deux cas qu'ils rapportent, l'atrophie portait essentiellement sur la substance corticale, la substance médullaire étant, au contraire, bien conservée. Ces faits sont d'autant plus intéressants à signaler que les malades atteints de cette atrophie surrénalienne présentaient le tableau typique de la maladie d'Addison.

L'atrophie simple a été également constatée et étudiée par Hebb, Legg, Senator, Saundby, Phillipps, Ringer et Phear, Masson, Davy, Baumel, Coapland, Kaufmann, Gutmann, Brauer, Langerhans, Karakascheff, Bramwell, Goodhart Eastes, Goodhart, Bittorf. La cause de cette lésion est, la plupart du temps, inconnue. Parfois seulement il a été possible de trouver en coïncidence des signes évidents de tuberculose plus ou moins ancienne du poumon.

Cette ignorance des conditions dans lesquelles se produit l'atrophie simple est la seule raison qui légitime le nom donné à cette altération et la place particulière que nous avons dû lui attribuer. Mais, nous semble-t-il, cette lésion, qui n'a en elle rien de caractéristique, se rattache vraisemblablement aux atrophies banales d'origine inflammatoire ou toxique.

Pende, à ce sujet, fait justement observer que dans bien des cas les limites entre l'atrophie simple et l'atrophie d'origine inflammatoire sont parfois difficiles à établir.

Atrophie d'origine inflammatoire et toxique. — Les surrénalites chroniques, dont les caractères anatomiques sont exposés plus loin, ont comme terme ultime la sclérose de l'organe et l'atrophie surrénalienne. Les agents toxiques les plus divers peuvent agir dans le même sens, en déterminant la prolifération conjonctive et la dégénérescence des cellules parenchymateuses. Parmi eux, on doit tout spécialement incriminer le plomb, l'alcool. Dans la plupart des maladies infectieuses peuvent se produire des réactions surrénales, dont l'évolution est variable, mais est capable d'aboutir dans certains cas et parfois à longue échéance, à la dégénérescence plus ou moins complète de la glande. La scarlatine, la variole, la fièvre typhoïde, la diphtérie, etc..., ont été incriminées, mais il faut faire à ce sujet une place tout à fait à part à la tuberculose et à la syphilis, affections auxquelles on peut rapporter la plupart des cas d'atrophie inflammatoire.

Dans les différents faits signalés on trouve des lésions atrophiques généralisées, mais le plus souvent réparties inégalement; c'est habituellement la corticale qui présente les altérations maxima, parfois même elle est transformée en un tissu purement fibreux et infiltrée de cellules embryonnaires. Simmonds (1903) a rapporté deux cas de ce genre où l'on voit l'atrophie de la corticale atteindre un degré extrême; la médullaire était moins altérée. Dans ces deux observations, pour lesquelles Simmonds admet l'origine syphilitique des lésions, les malades présentèrent tous les symptômes de la maladie d'Addison.

Atrophie d'origine neurotique. — Les lésions des nerfs qui se rendent aux glandes surrénales peuvent produire dans celles-ci des altérations dégénératives dont l'ensemble constitue l'atrophie d'origine neurotique. Les observations faites à ce sujet sont encore peu nombreuses : citons tout d'abord celle de Jürgens qui, dans un cas de maladie d'Addison, trouva à l'autopsie un anévrisme de l'aorte abdominale comprimant le nerf splanchnique gauche; la capsule surrénale du même côté était frappée d'atrophie. L'observation de Laignel-Lavastine se rapporte également à un addisonien chez lequel on constata une sclérose du ganglion semi-lunaire droit et du nerf

splanchnique, avec atrophie de la surrénale correspondante. A ces deux cas, il faut joindre encore celui de Marchand qui releva des altérations profondes de la substance médullaire consécutives à des lésions très marquées des ganglions sympathiques; la substance corticale était indemne.

On doit rapprocher de ces faits cliniques les cas d'atrophie surrénalienne consécutive à la section expérimentale des nerfs de la glande. Pende a attiré, le premier, l'attention sur ce point et a, de plus, constaté la prédominance des altérations au niveau de la médullaire. Rappelons encore que Laignel-Lavastine, à la suite de l'ablation du plexus solaire chez le chien, constata lui aussi l'atrophie surrénale.

Ces faits cliniques et expérimentaux constituent une nouvelle preuve des rapports étroits qui unissent la surrénale et le système nerveux grand sympathique ; ils démontrent de plus, nettement, l'existence de nerfs trophiques ou sécréteurs des glandes surrénales.

Hypertrophie et hyperplasie surrénales. — Les capsules surrénales, comme les autres organes glandulaires, sont susceptibles de présenter des variations considérables dans leur structure histologique, variations qui se trouvent être en rapport avec des états physiologiques divers et qui doivent être considérées, en définitive, comme l'expression de modalités fonctionnelles particulières. Nous avons eu l'occasion d'étudier déjà les modifications structurales présentées par la surrénale dans certaines conditions physiologiques, variations saisonnières, gestation, etc., et nous avons vu, à ce sujet, que l'on pouvait être amené à distinguer, suivant les caractères histologiques présentés par les éléments glandulaires, des phases d'activité plus ou moins marquées. C'est en se basant sur des constatations de ce genre que certains auteurs ont été conduits à distinguer des états d'hypo- et d'hyperactivité, désignées par Bernard et Bigart sous le nom d'hypoépinéphrie et d'hyperépinéphrie.

Nous aurons de même l'occasion de signaler des modifications comparables en étudiant les réactions présentées par la surrénale au cours des maladies infectieuses et des

intoxications. L'hyperépinéphrie et l'hypoépinéphrie constatées dans ces cas soit d'ordre physiologique, soit d'ordre pathologique, doivent être envisagées comme des états fonctionnels passagers, ou au contraire sont l'expression d'une réaction inflammatoire. L'hyperépinéphrie ainsi considérée peut être à la rigueur la caractéristique d'une véritable hypertrophie de la glande, mais on a le tort de désigner par cette expression des réactions variées qui n'ont de commun que les caractères cytologiques d'une activité sécrétoire exagérée. Le véritable type de l'hypertrophie surrénale est constitué par l'hypertrophie compensatrice.

Hypertrophie compensatrice. — L'hypertrophie compensatrice a été surtout décrite et étudiée à la suite de l'ablation unilatérale de la glande, chez les animaux. Les premières observations en furent faites par Stilling et Thiroloix ; ces auteurs ont constaté, à la suite de la monocapsulectomie, l'hypertrophie de la capsule laissée en place. Ces faits ont été confirmés depuis par de nombreux auteurs : Pettit, Di Mattei, Canalis, Abelous et Langlois, Strehl et Weiss, Moore et Purinton, Lucibelli, Oppenheim, Hultgren et Anderson, Wiesel, Rolleston, Marchetti, Velich, Simmonds, Parodi, Marenghi, plus récemment Alquier, etc.... L'augmentation de volume de la glande laissée en place attira tout d'abord l'attention ; voici à ce sujet quelques chiffres dus à Moore et Purinton, qui permettent de voir, chez le chat, l'ordre de grandeur de cette hyperthrophie.

Hypertrophie compensatrice de la surrénale après monocapsulectomie.

Poids de la première glande enlevée en grammes.	Poids de la seconde glande enlevée en grammes.	Intervalle entre les deux opérations.
0.280	0.402	20 jours.
0.150	0.281	39 —
0.196	0.261	30 —
0.230	0.322	27 —
0.205	0.289	29 —

Oppenheim a trouvé de même chez le cobaye monocapsulé que la capsule restante avait acquis un poids double de celui que présentait la glande enlevée.

Cette hypertrophie, déjà manifeste macroscopiquement, se caractérise au point de vue histologique par une hyperplasie des cellules glandulaires et par un ensemble de modifications cytologiques portant sur les éléments corticaux et médullaires (Ciaccio).

L'examen histologique de la corticale montre l'augmentation de volume des travées cellulaires de ses trois zones; les cellules composant ces cordons sont chacune pour leur propre compte notablement hypertrophiées, et bourrées de granulations graisseuses. Le noyau est rond, d'aspect vésiculeux, peu chromatique. Ces cellules se présentent fréquemment en état de kariokynèse, comme l'ont signalé Lucibelli et Oppenheim. Pour Marenghi, ces kariokynèses de la capsule hypertrophique commencent à apparaître dès le deuxième jour après la monocapsulectomie. Elles atteignent leur maximum du douzième au dix-septième jour et on peut en observer encore 90 jours après l'intervention.

Pendant longtemps, l'attention fut attirée essentiellement sur ces réactions de la corticale, qui sont particulièrement manifestes et les modifications de la médullaire furent ou complètement laissées de côté ou jugées insignifiantes. Les recherches de Lucibelli, Simmonds, Karakaschef, Pende, ont montré au contraire la participation manifeste de la substance médullaire dans les cas d'hypertrophie compensatrice de l'organe. Déjà, à l'œil nu, cette substance apparaît augmentée de volume, sa coloration est beaucoup plus foncée qu'à l'état normal, phénomène dû à la congestion vasculaire intense qui accompagne l'hypertrophie et que l'on retrouve dans la médullaire comme dans la corticale. L'étude microscopique décèle l'épaississement des travées médullaires dont les cellules, plus volumineuses, présentent des contours nets et dont le protoplasma renferme de nombreuses granulations chromaffines. Les sinus veineux de la moelle sont dilatés; on y a pu déceler la présence de la substance chromaffine. Les karyokinèses sont beaucoup plus rares que dans la zone corticale, et c'est ce fait qui avait conduit à nier la participation de la médullaire au processus hypertrophique. Ce que nous avons déjà signalé dans l'étude des greffes surrénales, au sujet du pouvoir régénératif de la médullaire, montre bien que cette partie de la glande est capable, au même titre que la corticale, de processus hyperplasiques.

Les réactions hyperplasiques sont, d'une façon générale, beaucoup plus intenses chez les animaux jeunes.

Rapprochons de l'hypertrophie compensatrice d'une capsule après monocapsulectomie les cas de régénérescences hyperplasiques de fragments surrénaliens. Par exemple, en laissant en place la moitié d'une surrénale, Pende a vu qu'au bout d'un certain temps ce fragment pouvait acquérir un volume égal au double de la capsule primitive. Ces faits concordent du reste avec ceux d'hypertrophie des nodules corticaux aberrants ; ceux-ci, parfois de taille si petite qu'ils passent inaperçus, peuvent, après capsulectomie, acquérir et même dépasser la taille d'un pois.

D'après Batelli et Ornstein, cette hypertrophie d'une capsule après capsulectomie unilatérale, ne s'accompagne pas d'une élévation de la teneur en adrénaline de la surrénale augmentée de volume : chez le lapin, on ne constate aucune variation sensible, chez le chien il y a même diminution du taux de l'adrénaline. Ces conclusions pourraient s'expliquer par ce fait que l'hypertrophie porte surtout et presque exclusivement sur la corticale dont, nous l'avons vu, le rôle adrénalinogène, s'il existe, est peu comparable en importance à celui de la médullaire. Par contre, la chimie biologique a montré que la richesse en lipoïdes de ces corticales hyperplasiées était notablement supérieure à la normale.

Telles sont les données expérimentales ; la pathologie humaine, par les observations qu'elle a permis, en constitue une remarquable vérification.

Pendant longtemps, la possibilité d'une hypertrophie compensatrice de la surrénale, chez l'homme, fut méconnue. Marchand, en 1891, dans son travail sur l'Anatomie normale et pathologique des surrénales, rapporte un cas d'atrophie surrénalienne unilatérale, l'autre glande étant fortement augmentée de volume. Il n'ose cependant conclure avec certitude à une véritable hypertrophie compensatrice et se demande si les capsules surrénales sont susceptibles, au cours de la vie, de présenter une hyperplasie, indice d'une suppléance fonctionnelle. Depuis lors, nombre d'auteurs, en apportant des faits nouveaux, sont venus trancher cette question par l'affirmative. Nous rappelons en particulier les quatre cas de Simmonds ; les résultats des pesées

et des mensurations faites par cet auteur sont particulièrement démonstratifs.

	Surrénale atrophiée.		Surrénale hypertrophiée.	
	Dimensions en cent.	Poids en gr.	Dimensions en cent.	Poids en gr.
Homme 58 ans (cancer)		2		15
Homme 33 ans (tuberculose)	4 × 1.5 × 0.25	2	7.5 × 4.5 × 3	19
Homme 32 ans (anévrisme de l'aorte)	4 × 3 × 0.5	3	8 × 3.5 × 1	12,50.
Femme 26 ans (endocardite)	4 × 2.5 × 0.15	1.3	6.8 × 3.7 × 1	11

Karakascheff a observé un cas dans lequel la capsule gauche avait été détruite par des lésions tuberculeuses. La capsule droite présentait une hypertrophie compensatrice marquée qui avait eu lieu aux dépens de la substance corticale, la médullaire n'ayant subi aucun changement.

Un fait nouveau ressort également de ces observations, c'est la notion d'une hypertrophie compensatrice durable, permanente ; chez l'animal, en effet, certains auteurs et Pende en particulier, ont pu constater qu'après un stade hypertrophique la glande avait tendance à reprendre ses dimensions habituelles.

L'hypertrophie surrénale constatée soit à la suite de l'ablation expérimentale unilatérale, soit dans le cas d'atrophie d'une des glandes, n'est pas une simple réaction en tout comparable à celle qu'on peut mettre en évidence au cours des infections et des intoxications. Il s'agit là d'un véritable processus de suppléance, dont les autres organes glandulaires, le rein en particulier, fournissent de nombreux exemples.

Réactions hyperplasiques corticales et médullaires dans les maladies chroniques. — Dans le cadre des hypertrophies surrénales, on doit faire rentrer ces réactions diverses d'ordre hyperplasique, constatées, tant du côté de la substance corticale que de la substance médullaire, au cours des affections chroniques des reins, dans l'artériosclérose et ses diverses manifestations. L'attention a été attirée à ce sujet tout d'abord à la suite des constatations anatomiques de Pilliet, mais ce sont les travaux de Vaquez, de Josué, et de nombre d'auteurs qui mirent en évidence la fréquence de ces lésions hyperplasiques dans

ces maladies et montrèrent le rapport qui pouvait exister entre l'hyperplasie surrénale, l'hypertension artérielle et la sclérose vasculaire. Ces formes particulières de l'hypertro-



Fig. 66.

Capsule surrénale hyperplasique et quintuplée de volume.

Hypertrophie médullaire ; *a.a*, Veines surrénales avec paroi vasculaire épaissie ; *b*, Adénome cortical isolé dans la médullaire ; *c*, Cellules médullaires (d'après Ameuille).

phie surrénale, portant d'une manière toute spéciale sur la substance corticale ont été désignées par les auteurs français sous les termes divers de surrénalite nodulaire, surrénalite miliaire diffuse, hyperplasie adénomateuse, adénome surrénal.

Mais la substance médullaire est susceptible, elle aussi, de participer à ces processus d'hypertrophie, parfois même elle est seule à réagir, la corticale ne présentant aucune modification appréciable. Wiesel a été le premier à relever cette hypertrophie médullaire dans 22 cas de néphrites épithéliales ou mixtes à évolution subaiguë ; il a pu faire cette intéressante constatation que le tissu chromaffine extra-capsulaire réagit de façon analogue. D'après cet auteur, il s'agit d'une simple hyperplasie numérique, sans modification de structure des cellules sympathiques dont la teneur en granulations chromaffines est normale ou même augmentée. La substance médullaire peut atteindre ainsi le double ou le triple de son étendue habituelle (fig.66).

Cette hyperplasie médullaire a été étudiée en France tout particulièrement par Vaquez et Aubertin, Aubertin et Clunet. Leurs recherches ont établi que cette hyperplasie est beaucoup moins fréquente que l'hyperplasie corticale (18 cas positifs sur 120 par exemple). Elle peut coexister avec l'hypertrophie du cortex, la glande étant dans ce cas, en général, volumineuse, atteignant comme dans une observation de Aubertin et Clunet un poids considérable, 25 grammes. Mais il peut exister de l'hyperplasie corticale marquée sans hyperplasie médullaire nette ; et, d'autre part, cette dernière peut être manifeste, en même temps qu'on note une très faible spongiocytose ou même de l'hypoplasie de la corticale. L'hyperplasie médullaire se rencontre tout particulièrement dans les cas de néphrite chronique, aussi bien dans les formes dites épithéliales que dans les formes atrophiques : le fait le plus remarquable est sa coexistence avec l'hypertrophie cardiaque et plus spécialement l'hypertrophie du ventricule gauche, aussi a-t-on fait jouer à ces transformations structurales de la médullaire un rôle dans la pathogénie de l'hypertrophie du cœur et de l'hypertension artérielle.

Les réactions hypertrophiques de la corticale à type adénomateux sont, nous l'avons dit, beaucoup plus fréquentes que celles de la médullaire. On peut considérer, en dernière analyse, qu'elles relèvent d'un processus irritatif de longue durée, comme le montre bien l'état de la glande entière qui, à côté des parties hypertrophiées, présente des lésions manifestes d'inflammation chronique : épaississement de la capsule d'enveloppe, sclérose interstitielle, lésions vascu-

laires diverses. Nous verrons, d'autre part, qu'au cours d'infections et d'intoxications à évolution lente, comme la tuberculose, le saturnisme, etc..., il est possible de constater des modifications hyperplasiques comparables, formations adénomateuses, accompagnées de sclérose partielle du restant de l'organe.

Faut-il voir dans ces états particuliers des surrénales l'indice d'un hyperfonctionnement de toute la glande ? Il ne semble pas qu'il en soit toujours ainsi car, comme le fait remarquer Sézary, la surrénalite scléreuse avec adénome représente un type analogue à la cirrhose hépatique avec adénome ; comme celle-ci, elle paraît bien caractérisée par un état d'hypofonction général de l'organe, mais dont certaines portions sont, par contre, seules hypertrophiées. La formation adénomateuse est en somme, dans ces cas, la manifestation d'une hypertrophie compensatrice partielle.

Les rapports qui unissent l'hypertrophie adénomateuse des surrénales aux processus inflammatoires chroniques nous ont engagé à en joindre l'étude détaillée au chapitre relatif aux lésions inflammatoires de la surrénale.

Dégénérescences surrénales. — Les dégénérescences des glandes surrénales sont de deux ordres : les unes portent sur les éléments cellulaires eux-mêmes, les autres sur le tissu conjonctif de l'organe. Parmi les premières, nous envisagerons : la dégénérescence parenchymateuse, les dégénérescences et surcharges graisseuse, glycogénique et pigmentaire. Les secondes comprennent les dégénérescences hyaline, amyloïde ; nous y joindrons l'étude de la calcification.

Dégénérescence parenchymateuse. — Sous le nom de dégénérescence parenchymateuse, on décrit des altérations capsulaires particulièrement fréquentes au cours des maladies infectieuses. Macroscopiquement, elles se caractérisent par une augmentation d'épaisseur de la corticale ; sur les coupes, celle-ci, au lieu de présenter sa teinte jaune habituelle, est de coloration gris-jaune ou bleuâtre. Microscopiquement (fig. 67), on constate la disparition de la graisse des éléments corticaux ; ceux-ci, augmentés de

volume, présentent un protoplasma finement granuleux, leur noyau devient pycnotique ou perd peu à peu ses propriétés tinctoriales ; ce sont là, en résumé, les caractères de la tuméfaction trouble ou dégénérescence granuleuse. On pèut rencontrer des lésions de plus en plus accentuées dont le terme ultime est la nécrose cellulaire.

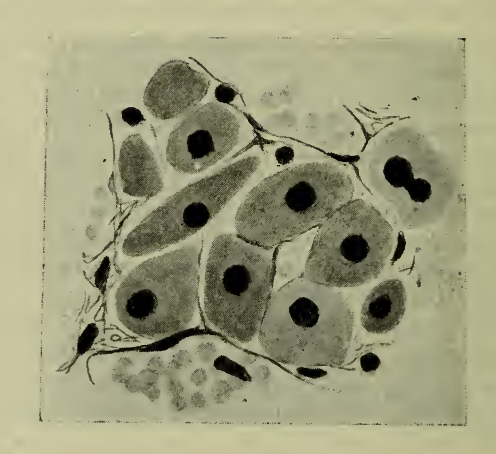


Fig. 67.

Cellules à protoplasma sombre et à noyau pycnotique dans une zone de dégénérescence corticale. A droite de la figure, on aperçoit un noyau en voie de division.

Dégénérescence et surcharge graisseuses. — Il est difficile de juger de l'importance et de la fréquence de la dégénérescence graisseuse, étant donné que la graisse constitue un des éléments normaux de la cellule corticale. Il n'existe pas de distinction nette entre l'infiltration graisseuse pathologique et les états où l'activité de la cellule corticale est simplement exagérée. Quelques auteurs (Oppenheim et Loeper) croient l'infiltration graisseuse fréquente dans tous les cas d'anoxhémie prolongée : anémie grave, post-hémorragique, leucémie aiguë et chronique, chlorose mortelle, etc...

Plus nets sont les cas de dégénérescence graisseuse consécutive aux intoxications par le phosphore, l'arsenic, qui se manifeste dans la surrénale comme dans les autres organes glandulaires.

Surcharge glycogénique. — Nous ne faisons que mentionner ici la surcharge glycogénique de la surrénale, qui apparaît en particulier abondamment dans les cellules de la substance corticale. Elle a été observée en même temps que la surcharge glycogénique d'autres organes au cours du diabète.

Surcharge pigmentaire. — Nous avons étudié précédemment, au point de vue anatomique et physiologique, le pigment des capsules surrénales.

A l'état normal, chez l'homme adulte, la capsule surrénale renferme toujours une certaine quantité de pigment accumulé sous forme de grains dans les cellules de la zone réticulée ; ce pigment, au point de vue chimique, ne donne pas les réactions du fer.

Des variations importantes peuvent se produire dans la teneur pigmentaire des cellules surrénales sous l'influence de facteurs divers. Nous avons déjà signalé la richesse en pigments des capsules au cours de la grossesse ; chez le vieillard, son abondance au niveau de la zone réticulée permet de distinguer une véritable couche particulière désignée par Virchow sous le nom de zone intermédiaire. Nous verrons enfin qu'au cours des maladies infectieuses et des intoxications, il se produit une accumulation notable du pigment dans la glande.

A côté de ces variations quantitatives dans la teneur en pigment des surrénales, il faut signaler la présence de grains pigmentaires qualitativement différents des précédents ; ils fournissent en effet les réactions caractéristiques des sels ferriques. Cependant, le pigment qui donne la réaction du fer ne doit pas être considéré toujours comme de nature pathologique, puisque on peut le déceler dans la substance corticale des surrénales, du fœtus et des jeunes enfants ; mais, en dehors de ces faits, sa présence paraît anormale.

On l'a rencontré dans un certain nombre d'affections caractérisées par l'abondante destruction des globules sanguins, au cours d'états hémolytiques divers et en particulier dans le diabète bronzé. A des cas de ce genre se rapportent les observations de Jeanselme, Foa, Letulle, de Massary et Potier, Brault et Galliard, Auschutz, Heller, Oppenheim et Loeper, les faits plus récents de

Marcel Labbé et Bith, Chalier, Nové-Josserand et Boulud, Claude et Sourdel. Les capsules ont été trouvées parfois petites ou atrophiées (Foa, Masson, Villebrand, Claude et Sourdel) mais en général elles sont plutôt volumineuses, de coloration rouille.

Au microscope, le pigment ferrique est localisé presque uniquement dans la portion superficielle de la corticale. Cependant on l'a vu, dans certains cas, infiltrer de façon diffuse les trois zones de cette substance (Pende) et parfois même envahir jusqu'aux éléments de la médullaire. Dans un cas récent de Claude et Sourdel, le pigment ferrique était localisé d'une part dans la glomérulaire, d'autre part dans les parties plus profondes de la couche réticulée au voisinage de la médullaire. Les diverses parties de la glande peuvent présenter une structure normale ; plusieurs fois on a pu y déceler, soit des lésions de sclérose, soit des signes d'activité fonctionnelle, tuméfaction des cellules spongiocytaires de la glomérulaire, développement très accusé des cordons cellulaires de la médullaire. Quoiqu'il en soit, on doit reconnaître avec Claude et Sourdel que cette surcharge pigmentaire est capable, par son abondance, de troubler la fonction des divers éléments cellulaires et d'entraîner au bout d'un certain temps l'apparition de phénomènes d'insuffisance de la glande.

Ces différents types de surcharge pigmentaire correspondant à des états physiologiques et pathologiques variés, contribuent à établir la notion d'une fonction pigmentaire des surrénales ; ils montrent le rôle joué par ces glandes dans la fixation et probablement dans la transformation des pigments d'origine hématique produits en quantité anormale dans l'organisme.

Dégénérescence hyaline. — La dégénérescence hyaline a été signalée dans le tissu interstitiel de la surrénale ; comme dans les autres organes, elle donne aux travées conjonctives interfasciculaires une apparence gonflée, homogène et réfringente et peut envahir également les parois vasculaires. Sous le nom de dégénérescence hyaloïde, les auteurs allemands ont décrit une lésion du tissu de soutien de la surrénale, très voisine de la précédente et qui peut être considérée comme le premier degré de la dégénérescence hyaline vraie.

Dégénérescence amyloïde. — La dégénérescence ou mieux l'infiltration amyloïde est plus souvent observée, et tout au moins plus connue. Elle a été signalée depuis longtemps par Virchow, et étudiée spécialement par Lancereaux, Rindfleich, Letulle, Brault, Papillon, Loeper et Oppenheim.

Elle peut être considérée comme une manifestation particulière de l'amylose généralisée, accompagnant les dégénérescences du foie, du rein, de la rate, quoique moins fréquente que celle de ces deux derniers organes (Brault). D'après Loeper et Oppenheim, elle ne semble pas exister isolément. La dégénérescence amyloïde des surrénales reconnaît les mêmes facteurs étiologiques invoqués dans la genèse de l'amylose généralisée : tuberculose, syphilis, suppurations chroniques. Cleary et Bassœ l'ont observée dans deux cas de blastomycose humaine généralisée.

Les surrénales amyloïdes sont augmentées de volume, dures, de coloration gris pâle. A la coupe, elles offrent un aspect lardacé ; la teinture d'iode et l'acide acétique font apparaître sur les régions dégénérées la teinte rouge-brun caractéristique. Au microscope, l'infiltration s'étend surtout à la paroi des capillaires de la corticale et aux travées du tissu conjonctif interstitiel. L'envahissement progressif par la substance amyloïde ne tarde pas à produire la compression des cellules glandulaires et leur atrophie. Dans la médullaire, l'infiltration amyloïde est plus clairsemée. On peut l'observer également au niveau des parois vasculaires et du tissu de soutien ; mais les éléments cellulaires ne paraissent pas altérés.

Ces constatations histologiques montrent que, dans les cas d'amylose de la surrénale, le plus souvent la dégénérescense n'atteint que partiellement le tissu glandulaire ; ainsi peut-on s'expliquer l'absence des grands symptômes de l'insuffisance surrénale dans les diverses observations rapportées à ce sujet.

Calcification. — La calcification des glandes surrénales s'observe à titre de phénomène secondaire au cours d'un certain nombre de lésions de ces glandes. Elle apparaît en particulier au sein des anciens foyers hémorragiques, dans la paroi des kystes d'origine hématique ou

inflammatoire, mais c'est surtout au cours de la tuberculose fibro-caséeuse des surrénales qu'on la rencontre habituellement. Cette calcification des capsules est de même ordre que les infiltrations calcaires qu'on observe par exemple dans les lésions tuberculeuses des organes ganglionnaires et du poumon. Elle a été signalée également dans la syphilis gommeuse de la surrénale et dans un certain nombre de cas de tumeurs de cette glande.

CHAPITRE II.

Troubles circulatoires et lésions vasculaires des surrénales.

Sommaire. — Etats congestifs de la surrénale : congestion active, congestion passive, capsule cardiaque. — Thromboses et infarctus des surrénales. — Hémorragies capsulaires, hématomes, kystes hématiques.

Les troubles circulatoires des capsules surrénales sont particulièrement fréquents ; ce fait s'explique par la riche vascularisation de ces glandes, et par le rôle qu'elles sont appelées à jouer dans les états toxi-infectieux de l'organisme.

On doit distinguer tout d'abord les congestions simples et en second lieu les hémorragies.

Parmi les états congestifs de la surrénale, les uns sont la conséquence d'une hyperémie active, tandis que les autres relèvent d'une gêne dans la circulation veineuse produisant des phénomènes de stase.

Congestion active. — L'hyperémie est une manifestation physiologique constante dans les périodes d'activité de la surrénale et c'est là un fait commun à tous les organes glandulaires. Comme nous l'avons déjà signalé, cette hyperémie est surtout manifeste dans les cas d'hypertrophie compensatrice des capsules. La congestion active proprement dite, envisagée en tant que phénomène pathologique, se rencontre au cours des infections et des intoxications de l'organisme ; elle caractérise d'autre part le premier stade des lésions inflammatoires de la surrénale elle-même. On

doit remarquer que la congestion porte de façon prépondérante sur la substance corticale, au niveau des zones glomérulaire et réticulée, plus riches en vaisseaux sanguins.

Les états congestifs qui, dans leur forme légère, déterminent une simpe turgescence de l'organe, peuvent, dans leur forme grave, aboutir à la constitution de foyers hémorragiques. Ces hémorragies, parfois microscopiques, restent localisées, ou diffusent dans des portions plus ou moins étendues du parenchyme glandulaire, donnant lieu ainsi à de véritables hématomes.

Congestion passive. — La situation toute particulière des capsules surrénales les prédispose plus que tout autre organe abdominal à la congestion passive. On sait, en effet, que la veine surrénale droite se déverse directement dans la veine cave inférieure et la veine surrénale gauche dans la veine rénale correspondante. Il en résulte que les troubles circulatoires portant sur le système cave ont leur répercussion immédiate sur la circulation capsulaire.

L'état particulier présenté par les glandes atteintes de congestion passive a été désigné par Loeper et Oppenheim sous le nom de *capsule cardiaque*. Il est la conséquence d'une asystolie plus ou moins prolongée. La congestion passive peut frapper la surrénale au même titre que les autres organes, mais dans certains cas elle lui est plus particulièrement localisée si bien que l'on a pu décrire une asystolie à forme surrénale.

La capsule de stase se rencontre chez certains nouveau-nés asphyxiques (Mattei, Andrews, Still), dans les états de cyanose, dans les cardiopathies de tout ordre mal compensées et surtout au cours des lésions mitrales. Dans ces cas, les glandes sont en général mal conservées ; à la coupe, elles renferment une bouillie noirâtre, sanguinolente ; parfois elles sont distendues, chez le nouveau-né en particulier, par une véritable hémorragie. Au microscope, on note l'ectasie des vaisseaux ; les sinus sanguins de la substance médullaire sont fortement dilatés, gorgés de sang ; les hémorragies sont fréquentes, dans la corticale comme dans la médullaire. On a signalé, de plus, une pigmentation plus forte de la zone réticulée et l'œdème du tissu interstitiel. Quand la stase dure un certain temps, il peut se

produire une légère prolifération du tissu de soutien amenant secondairement la sclérose partielle de l'organe.

Aux lésions de stase, nous rattacherons l'étude des thromboses et infarctus de la capsule surrénale.

Thromboses et infarctus des surrénales. — Les thromboses des veines surrénales ont été considérées jusqu'à ces derniers temps comme relativement rares. Quelques observations seulement en avaient été publiées à la suite des premiers faits signalés par Hanau. Mais, plus récemment, on a pu se rendre compte de la fréquence relative de ces lésions, et la plupart des auteurs sont d'accord à l'heure actuelle, avec Lissauer, pour considérer la thrombose des veines capsulaires comme une des causes principales des hémorragies surrénales. On peut citer ainsi les observations de Klebs, Parrot, Droubaix, Simmonds, Arnaud, Karakascheff, Roger Voisin et Norero, Lissauer.

Indépendamment des hémorragies massives, la thrombose des veines capsulaires est capable de déterminer la formation de véritables infarctus comme dans les faits de Letulle et de Ellis. Ces lésions consécutives à l'oblitération des veines capsulaires se compliquent fréquemment d'une véritable nécrose qui est localisée ou étendue à la totalité de l'organe (Chiari).

Bien qu'il soit difficile de préciser dans chaque cas la cause de la thrombose, on doit la considérer le plus souvent comme d'origine toxi-infectieuse ou marastique. Oppenheim et Loeper ont rapporté à ce sujet une observation de thrombose cancéreuse qui constitue un exemple particulier, mais très rare, dans l'étude étiologique de cette affection.

Les lésions entraînées par la thrombose sont, en général, massives ; elles ont été reproduites expérimentalement par divers auteurs, en particulier par Martinotti et Torrini qui ont pu suivre les différentes phases de la destruction du tissu capsulaire après oblitération des veines de la glande. Déjà moins de 24 heures après l'occlusion des veines centrales, Mart notti constate des altérations considérables des cellules corticales ; la médullaire est lésée plus lentement, mais de façon pour ainsi dire irrémédiable et, lorsque les animaux survivent, au bout de quelques mois elle est en partie remplacée par du tissu conjonctif.

D'après Torrini, la ligature des veines étant faite d'un seul côté, il y a production de lésions : stase, hémorragie, nécrose, non seulement dans la capsule sur laquelle a porté l'expérience, mais également dans la deuxième laissée intacte. Celle-ci présente, en effet, des altérations de même nature et de même intensité que son homonyme opérée. Cette répercussion serait consécutive à la formation de surrénotoxines dans la glande en voie de destruction. Cette constatation expérimentale a son intérêt en pathologie, elle rend compte de la fréquence des lésions bilatérales des surrénales, dans les cas d'hémorragie.

Hémorragies. — L'étude des troubles circulatoires des capsules surrénales mène directement à celle de leur manifestation la plus fréquente, l'hémorragie. Les premières observations qui en ont été données sont celles de Rayer et de Valleix. Depuis, un nombre considérable de faits a été réuni, si bien qu'aujourd'hui on peut considérer l'hémorragie surrénale comme l'altération la plus importante et la plus souvent signalée après la tuberculose.

Les chiffres indiqués, à ce dernier point de vue, sont toutefois des plus variables et ce fait, nous semble-t-il, trouve son explication dans la méthode de recherche utilisée par chaque auteur. Tandis que les uns tiennent compte seulement des hémorragies nettement visibles à l'œil nu, les autres font rentrer dans leur statistique les foyers hémorragiques microscopiques. Mattei en signale 7 cas sur 1.300 cadavres examinés au hasard ; Arnaud, sur les capsules de 100 sujets, examinées toutes au microscope, note trois hémorragies volumineuses et huit hémorragies microscopiques. Leconte, chez 78 adultes, trouve sept fois des hémorragies à divers degrés ; enfin, Oppenheim et Loeper, sur 150 autopsies, relèvent cinq hémorragies macroscopiques et huit autres hémorragies, visibles seulement au microscope.

De ces diverses statistiques, il résulte que chez l'adulte l'hémorragie capsulaire se rencontre dans 8 °/₀ des cas environ, mais les hémorragies visibles à l'œil nu ne rentrent dans ce pourcentage que dans la proportion de 1 °/₀. Chez les nouveau-nés, les chiffres obtenus s'élèvent davantage ; la statistique de Mattei, portant sur 90 nouveau-nés et nourrissons, signale 75 hémorragies capsu-

laires. Ce chiffre paraît exagéré, mais il résulte aujourd'hui des études faites à ce sujet, qu'il n'est guère inférieur cependant à 45 °/₀, dépassant comme on le voit de beaucoup la moyenne observée chez l'adulte.

Les lésions sont très fréquemment bilatérales ; dans un tiers des cas seulement elles sont limitées à une seule capsule ; c'est alors la surrénale droite qui est le plus habituellement atteinte.

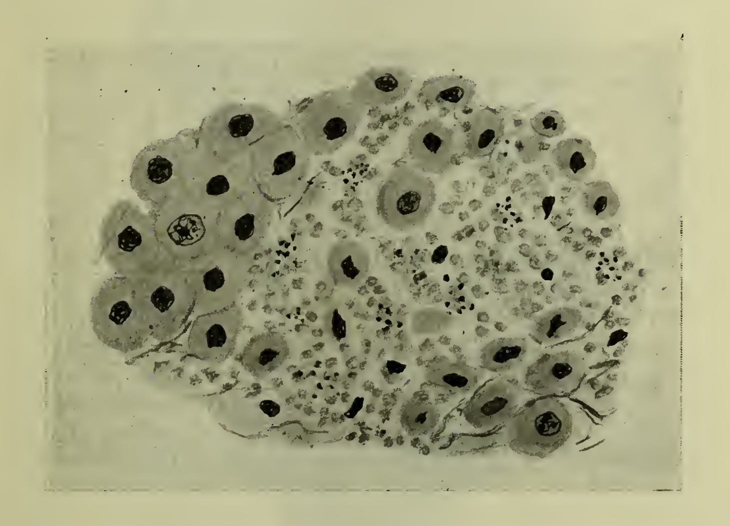


Fig. 68.
Hémorragie capsulaire.
Portion périphérique d'un foyer hémorragique microscopique.

Dans la pratique, on est amené à distinguer, tant au point de vue de l'anatomie pathologique que de la clinique, deux ordres de faits, suivant qu'il s'agit de foyers hémorragiques décelables seulement au microscope (fig. 68), ou, au contraire de collections sanguines volumineuses, envahissant la plus grande partie ou la totalité de la glande, constituant l'hématome surrénal.

Les *petites hémorragies* sont localisées généralement dans la zone réticulée de la substance corticale, région particulièrement riche en vaisseaux, comme nous l'avons

dit déjà, et où prédominent habituellement les lésions congestives. Après rupture des capillaires, le sang s'insinue entre les travées cellulaires, les écarte et les bouleverse. comprimant leurs éléments et ne tardant pas à entraîner



Fig. 69.
Hématome de la capsule surrenale (d'après HOCHE) (1).

leur dégénérescence. L'hémorragie peut s'étendre de proche en proche et gagner les différentes couches de la corticale.

Les *hématomes* de la surrénale peuvent avoir un point de départ analogue, mais ils reconnaissent en général pour

(1) Nous tenons à remercier notre maître, le Prof. HOCHE, d'avoir bien voulu nous autoriser à reproduire plusieurs figures de son bel ouvrage : *Lésions du rein et des capsules surrénales.*

cause la thrombose de la veine centrale et la rupture d'une de ses branches d'origine. L'hémorragie, dans ce cas, prend naissance dans la substance médullaire et la glande est transformée en un véritable infarctus hémorragique.

Les *grands hématomes* de la surrénale (fig. 69) constituent des tumeurs volumineuses, présentant les dimensions d'un œuf de pigeon et pouvant même atteindre la taille d'une tête de fœtus. Ces hémorragies détruisent la presque totalité du tissu glandulaire, soit directement, soit par la compression qu'elles exercent sur lui. Dans ce cas, la glande est réduite à sa coque fibreuse, distendue par l'épanchement sanguin. Au microscope, suivant l'importance de l'hémorragie, une portion plus ou moins grande du parenchyme glandulaire est retrouvée intacte ; parfois ne subsiste en dessous de la capsule fibreuse qu'une mince bande de substance corticale, vestige de la glomérulaire ; dans tous les cas, les éléments au contact direct de l'hématome présentent les altérations de la dégénérescence par compression avec les différents stades de la nécrose cellulaire.

La glande frappée d'hémorragie, en dehors des parties envahies par le sang, peut présenter accessoirement les signes d'un processus inflammatoire aigu ou chronique. Dans certains cas, on a pu retrouver dans les vaisseaux de véritables embolies microbiennes auxquelles on a fait jouer, du reste, un rôle important dans la pathogénie de l'hémorragie capsulaire.

L'évolution des hémorragies capsulaires est variable : dans les cas d'hématome considérable, l'enveloppe de la capsule distendue peut se rompre, le sang faisant alors irruption dans le tissu cellulaire rétropéritonéal et à l'intérieur même de la cavité abdominale. A des faits de ce genre se rapportent les observations de Droubaix, de Pritchart et de Friedler.

Lorsque la lésion capsulaire n'entraîne pas la mort, le foyer hémorragique peut subir des transformations diverses: il peut se résorber en totalité ou en partie, si son volume est peu considérable. Dans d'autres cas, il donne naissance à une formation kystique à paroi fibreuse dont le contenu est plus ou moins coloré (fig. 70).

Le point intéressant qui se dégage de cette étude anatomopathologique des troubles circulatoires des surrénales est

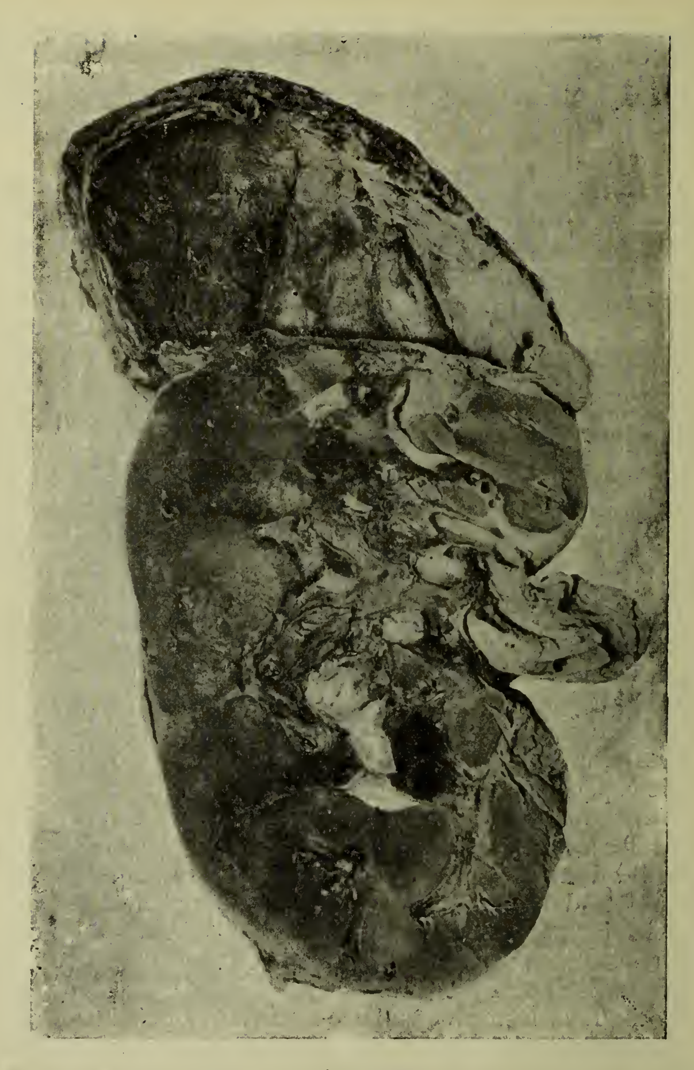


Fig. 70.
Kyste ancien à contenu hématique de la capsule surrénale, avec crétification de la paroi (d'après Hoche).

la fréquence de l'hématome capsulaire ; le plus souvent bilatéral, il entraîne à sa suite une destruction profonde du

parenchyme glandulaire et de la sorte une insuffisance surrénale plus ou moins complète. Comme nous le verrons, la mise en évidence de ces faits a permis de rapporter à leur véritable cause bien des accidents imprévus et trop souvent mortels, observés au cours et même pendant la convalescence des maladies infectieuses.

CHAPITRE III.

Lésions inflammatoires des glandes surrénales.

Sommaire. — Réactions générales des glandes surrénales au cours des infections et des intoxications. Les divers types de réaction en rapport avec les agents toxi-infectieux, avec la durée et l'intensité de leur action. Hyperactivité initiale et dégénérescence secondaire. — Surrénalites aiguës; altérations vasculaires, cellulaires, interstitielles. Infiltration leucocytaire. Nodules infectieux, abcès surrénaux. — Surrénalites chroniques : surrénalite scléro-atrophiante, scléroses systématisée, parcellaire, diffuse généralisée ; surrénalite scléro-hypertrophique ou hyperépinéphrite scléreuse ; surrénalite nodulaire et adénome surrénal. — Surrénalites spécifiques : tuberculose, syphilis, mycoses. Lésions parasitaires des surrénales, kystes hydatiques.

Les recherches les plus récentes démontrent que les glandes surrénales présentent, au cours des infections et des intoxications generales, des modifications importantes de leur structure histologique. Il s'agit là d'un phénomène de réaction qui peut n'être que le premier stade d'une altération de nature inflammatoire, mais que l'on peut envisager aussi comme la manifestation d'une hyperactivité fonctionnelle, bien en rapport avec le rôle antitoxique joué par ces glandes vis-à-vis de l'organisme.

Nous envisagerons donc tout d'abord ces réactions générales avant de commencer l'étude des surrénalites proprement dites, qui, elles, sont caractérisées par de véritables altérations dégénératives des éléments cellulaires.

RÉACTIONS GÉNÉRALES DES SURRÉNALES AU COURS DES INFECTIONS ET DES INTOXICATIONS.

On doit immédiatement reconnaître qu'il n'existe pas de limite nettement tranchée entre la lésion inflammatoire au début, et l'hyperactivité physiologique simple. A ce point

de vue, l'aspect que présente la capsule surrénale après injection de pilocarpine, constitue un exemple classique et démonstratif d'hyperactivité glandulaire. En injectant 2 centigr. de chlorhydrate de pilocarpine à un cobaye, et en le sacrifiant environ cinquante minutes après, on peut constater, comme GUIEYSSE l'a signalé un des premiers, l'augmentation de volume des surrénales : les cellules glomérulaires sont bourrées de granulations graisseuses et le pigment de la zone fasciculée est beaucoup plus abondant qu'à l'état normal.

L'injection d'extrait surrénal ou d'adrénaline constitue également pour les éléments glandulaires un stimulant de premier ordre ; consécutivement à des injections répétées, CAUSSADE, OPPENHEIM et LOEPER ont observé l'hypertrophie des capsules. Nous avons montré que chez le chien, après une série d'injections intraveineuses d'extrait capsulaire, les glandes surrénales offrent des particularités de structure intéressantes, caractérisées surtout par un état spongiocytaire très marqué des couches fasciculée et réticulée, par la présence dans la médullaire de volumineuses cellules, ayant le même aspect, enfin par une congestion générale plus ou moins accentuée, dilatation capillaire, etc... Tous ces caractères sont l'indice de l'hyperactivité de la glande, recevant d'une part plus de sang, d'autre part sécrétant davantage.

S'inspirant des travaux de LANGLOIS, d'ALBANÈSE et d'ABELOUS, sur le rôle antitoxique de la surrénale vis-à-vis des poisons formés dans l'organisme à la suite du travail musculaire, BERNARD et BIGART, BARDIER et BONNE ont étudié les modifications cellulaires présentées par la glande chez des animaux surmenés et faradisés. Ces auteurs, constatant une augmentation très nette de la graisse dans les zones spongieuse et fasciculée, concluent que la tétanisation musculaire comme le surmenage entraînent une exagération de la sécrétion normale de la glande. Cet état d'hyperactivité peut apparaître également après injections de sérum provenant d'animaux tétanisés (GUERRINI).

Ces trois groupes d'expériences mettent en évidence les caractères de l'hyperactivité surrénale dans des circonstances qui ne sauraient être envisagées comme d'ordre véritablement pathologique.

Dans la majorité des infections et des intoxications,

lorsque celles-ci ne produisent pas d'emblée des lésions destructives profondes, il est possible de constater des réactions cellulaires comparables à celles que nous venons d'énumérer. C'est surtout à l'aide de la méthode expérimentale qu'on a pu nettement mettre en évidence cette réaction particulière des surrénales vis-à-vis des agents toxiques et infectieux. Les premières recherches tentées dans cette voie conduisirent généralement leurs auteurs à la constatation de lésions dégénératives qui firent méconnaître cette phase réactionnelle primitive, le plus souvent transitoire. En effet, c'est seulement en faisant varier l'intensité des agents toxiques, en étudiant parallèlement et d'une manière systématique les modifications structurales présentées par les glandes, qu'on a pu déceler dans la plupart des cas cette première phase d'hyperactivité.

Bernard et Bigart, recherchant l'action exercée à ce point de vue par diverses substances : arsenic, phosphore, iode, mercure, plomb, zinc, cuivre, constatèrent que dans les cas d'intoxication peu profonde, les surrénales présentent les signes d'une hyperactivité réactionnelle. Celle-ci est caractérisée par la transformation de la fasciculée dont toutes les cellules prennent l'aspect hypercrinique de spongiocytes ; les karyokinèses sont abondantes dans la corticale ; les formations ergastoplasmiques sont très nettes et peuvent s'étendre hors de leur localisation normale. On trouve une grande abondance de pigment dans la zone réticulée. De même, Gouget, Aubertin ont signalé au cours de l'intoxication par le plomb, l'hypertrophie des surrénales, s'accompagnant d'un état spongiocytaire étendu du cortex. Cevidalli et Leoncini reproduisent avec le sublimé ce même état d'hyperfonctionnement. Bogomolez constate l'hypersécrétion de lipoïde par la corticale surrénale dans le botulisme expérimental et considère comme tout à fait comparables les modifications cellulaires observées dans ce cas et celles produites par la pilocarpine. Sous l'influence de l'hyperglycémie expérimentale Marassini, nous-mêmes avons observé l'hypertrophie de la corticale dont la zone fasciculée est particulièrement augmentée d'épaisseur, le pigment se retrouvant en grande abondance dans la réticulée.

Dopter et Gouraud, Marassini et surtout Darré, ont bien mis en évidence les modifications des glandes surré-

nales consécutives aux lésions des reins, à l'urémie expérimentale. Dans l'urémie aiguë, les capsules présentent un état de suractivité fonctionnelle passager, puisqu'il ne dure que quelques heures, caractérisé par la transformation spongieuse des cellules de la fasciculée qui sont gorgées de lécithine, par l'hyperplasie nodulaire de la couche glomérulaire, et l'abondance des figures karyokinétiques. A cette période fait suite rapidement une autre dans laquelle se manifeste la déchéance de l'organe vis-à-vis de l'intoxication croissante. Dans le cas de néphrectomie unilatérale ou d'altérations portant sur un seul rein, les réactions cellulaires qui décèlent l'hyperépinéphrie peuvent persister plusieurs mois après l'intervention.

Consécutivement à des lésions expérimentales du foie (ligature du cholédoque, injection d'acide acétique intra-cholédocienne) on peut constater, comme nous l'avons établi, une période d'hyperactivité surrénale, qui se retrouve également au cours de l'intoxication biliaire (Bernard et Bigart).

Si l'hyperépinéphrie apparaît nettement à la suite d'intoxications exogènes ou endogènes, il est beaucoup plus difficile de la mettre en évidence dans le cas d'infections expérimentales. L'injection de culture de microbes détermine, en effet, des lésions inflammatoires trop rapidement destructives ; aussi a-t-on eu recours beaucoup plus tôt à leurs toxines dont l'activité peut être plus facilement appréciée. Bonnamour a poursuivi à ce sujet des recherches très démonstratives. Chez le cobaye et le lapin, il a noté, en dehors d'une congestion vasculaire considérable des capsules, l'augmentation de la graisse des éléments corticaux, et l'accumulation du pigment dans les cellules de la zone réticulée. Bogomolez, à la suite d'expériences analogues conclut à l'exagération de l'activité sécrétrice de l'écorce surrénale au cours de la diphtérie. Dans l'infection rabique, Nicolas et Bonnamour, Moschini, remarquent la fréquence toute particulière des karyokinèses, localisées aux zones glomérulaire et fasciculée, et indiquant manifestement un état d'hyperplasie glandulaire.

De toutes ces recherches, on doit conclure que, sous l'influence d'agents toxiques et infectieux les plus divers, la surrénale est susceptible de présenter des modifications histologiques qui traduisent un état d'hyperactivité

fonctionnelle. La corticale surtout participe à ce processus d'hyperépinéphrie, la médullaire ne paraissant en général que peu modifiée. Dans la production de ces phénomènes interviennent non pas tant la qualité de l'agent toxique ou infectieux, que l'intensité et la durée de son action. A ce point de vue, en effet, on doit considérer deux phases dans la réaction surrénale à la toxi-infection. La première se manifeste, comme nous venons de le voir, par un état d'hyperépinéphrie, indice du rôle actif joué par la glande dans la défense de l'organisme. Dans la seconde, l'apport toujours croissant des poisons non éliminés, l'exagération de l'infection, entraînent à leur suite et plus ou moins rapidement une diminution de la vitalité des cellules : celles-ci perdent les caractères de leur activité sécrétoire, subissent diverses dégénérescences ; ainsi s'établit l'insuffisance partielle ou totale de l'organe. Faut-il dire que si l'expérimentation nous permet d'obtenir ces diverses phases, et d'envisager successivement l'évolution des processus depuis l'hyperactivité jusqu'à l'anéantissement de la sécrétion glandulaire, il n'en va plus de même en pathologie humaine, et, seules se manifestent en général à nous les altérations profondes qui accompagnent les toxémies graves et les compliquent.

L'hypertrophie surrénale relevée au début des intoxications et des infections tout en étant la traduction passagère d'une véritable hyperactivité sécrétoire peut donc être considérée, d'autre part, comme le phénomène initial caractérisant l'inflammation de la surrénale.

SURRÉNALITES AIGUES.

Lorsque l'on injecte à un animal, à un cobaye par exemple, une culture ou une toxine microbiennes, à dose telle que la mort survienne en quelques jours, on constate presque toujours l'existence de lésions manifestes et même grossières des capsules surrénales. C'est ce fait qui attira rapidement l'attention des expérimenteurs et entraîna l'étude systématique des altérations capsulaires au cours des infections. Déjà Roux et Yersin, en 1889, signalent l'augmentation de volume et la congestion intense des surrénales au cours de l'intoxication diphtérique aiguë chez le cobaye. Charrin et Langlois font des constatations analogues chez les cobayes

inoculés avec le virus pyocyanique. Roger, en infectant ses animaux avec le bacille de Friedlander, trouve, en dehors de l'augmentation de volume manifeste, un état congestif intense des capsules. Celles-ci présentent généralement une teinte noirâtre ecchymotique, le parenchyme glandulaire étant transformé en une masse sanglante. Dans ces cas, l'examen microscopique montre l'existence d'hémorragies diffuses accompagnées de nécrose cellulaire. Les recherches ultérieures de Pettit, de Pilliet, de Wibauw, ne firent que confirmer ces premiers résultats. Dans une étude très complète, Oppenheim et Loeper établissent que les lésions des glandes surrénales sont constantes dans les infections expérimentales aiguës: diphtérie, tétanos, charbon, pneumobacille. De nombreux auteurs ont, à leur suite, vérifié et étendu ces données : Strubell, Schirokogoroff, de Dorpat, Sélinoff, da Costa, Pirone, Federici, Labzine, Ritchie et Bruce, Escheboksaroff...

Dans les intoxications expérimentales aiguës, qu'elles soient d'origine exogène ou endogène, on peut également mettre en évidence des altérations profondes de la surrénale, comme l'ont bien montré les travaux de Bernard et Bigart, Oppenheim, Neubauer et Porges, Darré, Pétroff, etc... (arsenic, phospore, iode, mercure, cuivre, urémie, intoxication biliaire, etc.).

Chez l'homme, les premières observations de surrénalites aiguës furent faites par May, Mattei, Parrot, Troupet, Way, Pritchard. Dès 1887, May signalait, en effet, que les cellules des glandes surrénales sont souvent atteintes de tuméfaction trouble dans les maladies aiguës, notamment dans la scarlatine et la diphtérie. Mais il semble que, seules, aient surtout retenu l'attention les grosses lésions dégénératives relativement peu fréquentes. Cependant, à la suite des recherches expérimentales, l'attention fut plus spécialement attirée sur la façon dont se comportent les capsules en pathologie humaine. D'autre part, certains troubles imputables à l'insuffisance capsulaire relevés au cours d'affections aiguës engagèrent à étudier de façon plus complète les glandes à sécrétion interne au cours des toxi-infections. Si bien que Oppenheim et Loeper ont trouvé des lésions constantes de la surrénale dans la diphtérie, la variole, la pneumonie, la fièvre typhoïde, le tétanos, les infections streptococciques. Tout particulièrement dans

ces trois dernières années, des faits plus nombreux encore ont été publiés qui prouvent que la participation de la surrénale est presque la règle dans les infections et dans les intoxications de l'organisme.

Indépendamment de ces surrénalites aiguës apparaissant au cours des maladies générales, il faut signaler les cas, beaucoup plus rares du reste, d'inflammations capsulaires



Fig. 71.
Œdème interstitiel de la substance corticale.
Les cordons épithéliaux et les éléments cellulaires eux-mêmes se trouvent dissociés par le liquide d'œdème.

consécutives à des lésions de voisinage, et particulièrement du rein et du tissu cellulaire périrénal (observations de Janowski).

Les glandes atteintes de surrénalite aiguë sont en général augmentées de volume, de consistance molle et de coloration rouge sombre. A la coupe, on observe la congestion simple des différentes zones et, fréquemment, des foyers hémorragiques plus ou moins étendus ; très souvent, dans ces cas, les capsules ont une apparence cavitaire (Oppenheim et Loeper), phénomène qui serait la conséquence des lésions congestives du réseau vasculaire.

Dans les formes les plus légères de l'infection. les lésions

histologiques consistent essentiellement dans la congestion simple qui, dans les cas plus graves, conduit à la formation de raptus hémorragiques. Les hémorragies observées dans les surrénalites aiguës sont, comme nous l'avons déjà précédemment établi, la conséquence de l'hyperémie active et fréquemment se trouvent sous la dépendance de thrombo-phlébites des vaisseaux capsulaires. Les grands épanchements sanguins de la surrénale peuvent arriver à détruire par compression et par dilacération la presque totalité du parenchyme glandulaire. Il s'agit là d'une véritable destruction nécrotique.

Les éléments cellulaires sont toujours plus ou moins profondément altérés ; mais, c'est surtout au niveau de l'écorce que l'on observe les lésions les plus accusées. Il existe un bouleversement complet de l'ordination des travées cellulaires ; les éléments des cordons s'isolent en constituant de petits amas de cellules. Celles-ci subissent toute une série de transformations, qui vont depuis la disparition de leur caractère sécrétoire jusqu'à la dégénérescence totale. Elles perdent donc leur aspect spongiocytaire ; le protoplasma devient dense, d'aspect homogène ou finement grenu. Les noyaux sont, le plus souvent, pycnotiques, quelquefois vésiculeux, ne présentant plus à leur intérieur de granulations chromatiques. On observe également les différentes formes de la dégénérescence parenchymateuse ; les cellules perdent leur réaction colorante. Ces altérations aboutissent en définitive à la nécrose de la cellule et à sa désintégration complète.

Dans la médullaire, il est possible de déceler des lésions analogues, dégénérescence cellulaire avec état pycnotique des noyaux, etc. ; mais il n'y a pas de rapport absolu entre les altérations de la corticale et de la médullaire dans une même glande.

Les lésions interstitielles se caractérisent essentiellement par l'apparition d'un liquide d'œdème entre les éléments cellulaires. Il s'agit d'un liquide albumineux coagulé par la fixation et qui se révèle au microscope par la présence de fines granulations ou de filaments vaguement colorés en violet par l'hémalun. Cet œdème interstitiel, dont la formation contribue à la dislocation et à la dissociation des travées cellulaires, a été étudié à l'étranger par Schule et récemment en France par Ribadeau-Dumas et Harvier (fig. 71).

A côté de cet œdème intercellulaire, on doit faire une place importante à l'infiltration leucocytaire. Celle-ci peut être discrète et constituée par de petits amas leucocytiques groupés en particulier autour des vaisseaux. Ces amas pauci-cellulaires siègent de préférence au niveau de la zone réticulée et dans la substance médullaire (fig. 72). Ces



Fig. 72.
Infiltration lymphoïde de la médullaire surrénale chez une femme atteinte de maladie de Reklinghausen, d'après Pende.

nodules infectieux sont composés, en nombre variable, de polynucléaires, de mononucléaires et parfois de quelques plasmazellen. Pour certains auteurs, et Pende en particulier, il y aurait un rapport entre le type de la réaction leucocytaire et la nature de l'affection : les polynucléaires se rencontrant surtout dans les infections streptococciques, dans la pyohémie et les broncho-pneumonies infantiles, tandis que l'infiltration mononucléaire s'observerait au cours des affections à évolution plus longue, fièvre typhoïde, variole, etc...

Dans certaines maladies, à marche très rapide, la broncho-pneumonie des nourrissons et la strepto-diphtérie par exemple, on peut observer une diapédèse diffuse de polynucléaires, aboutissant parfois a la formation de petits abcès microscopiques. Enfin, dans nombre de cas, il est possible de déceler la présence d'amas microbiens dans les espaces intertrabéculaires, et même à l'intérieur des capillaires sanguins où ils constituent de véritables embolies microbiennes (fig. 73). L'abcès proprement dit de la capsule

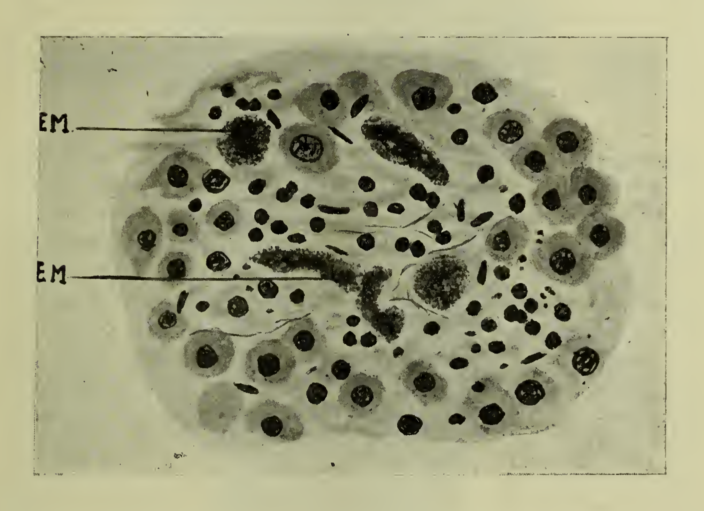


Fig. 73.
Embolies microbiennes à l'intérieur des vaisseaux de la substance corticale. Amas lymphoïdes périvasculaires.

surrénale, visible à l'œil nu, ne s'observe que rarement. Divers cas en ont été rapportés par Mattei, par Janowski et par Chwostek. L'inflammation suppurative peut s'observer à tous les âges et même chez le fœtus (Andral). En ce qui concerne l'évolution de ces abcès, susceptibles d'acquérir des dimensions assez notables, ils peuvent venir s'ouvrir dans un organe voisin (Hoche) ou s'enkyster et subir une transformation crétacée (Foerster).

SURRÉNALITES CHRONIQUES.

La surrénalite chronique peut être considérée comme la résultante des infections et des intoxications à évolution lente et prolongée.

Dans le groupe de ces surrénalites il est possible, pour la commodité de la description, de distinguer deux types bien tranchés suivant que les processus de sclérose entraînent par leur développement l'atrophie de la glande, ou s'accompagnent au contraire d'une réaction hyperplasique du parenchyme. Nous étudierons donc successivement les surrénalites scléro-atrophiantes et les surrénalites scléro-hypertrophiques.

Surrénalite scléro-atrophiante. — Dans les phases initiales de la sclérose surrénale, le volume de la glande est peu modifié ; sa consistance, toutefois, est légèrement accrue. Mais, dans les cas de sclérose confirmée, les capsules sont plus ou moins déformées, leur surface est irrégulière, granuleuse ; elles sont souvent adhérentes au tissu cellulaire ambiant et aux viscères voisins, du fait d'une péri-surrénalite concomitante. Leur volume est diminué ; elles sont parfois complètement atrophiées, difficilement reconnaissables au milieu de l'atmosphère cellulo-adipeuse qui les environne.

A l'examen histologique, on trouve la capsule d'enveloppe fortement épaissie ; de celle-ci partent des tractus conjonctifs qui, s'enfonçant dans le parenchyme de la glande, isolent les uns des autres les cordons cellulaires (fig. 74). En général, la sclérose se présente avec des caractères particuliers suivant qu'on envisage la corticale ou la médullaire.

La sclérose de l'écorce est ordinairement plus marquée que celle de la moelle. C'est autour des capillaires fonctionnels de la corticale que s'édifie d'abord l'hyperplasie conjonctive (SÉZARY) ; le tissu conjonctif de néoformation se présente, de la sorte, sous la forme de travées à peu près verticales dans la fasciculée, obliques ou recourbées dans la glomérulaire, irrégulièrement entrecroisées dans la réticulée. La sclérose peut prédominer dans l'une de ces trois zones ; il s'agit alors de sclérose systématisée, obser-

vable surtout au niveau de la réticulée ; elle peut parfois se cantonner dans un territoire restreint de l'organe, donnant naissance à une sclérose parcellaire. Le tissu néoformé se présente sous l'aspect d'un lacis de fibrilles plus ou moins denses, parfois très touffu, où les éléments



Fig. 74.
Surrénalite scléro-atrophiante. — Epaississement de la capsule fibreuse ; Sclérose et dégénérescence de la substance corticale.

cellulaires sont relativement rares ; il contient par place de petits nodules de cellules rondes.

Comme nous l'avons dit, la réaction conjonctive est généralement moins marquée dans la médullaire. Elle prédomine autour de la veine centrale, et de là, s'irradie dans toutes les directions, autour des cordons cellulaires. Toutefois, Loeper et Oppenheim, Sézary, ont observé des scléroses totales de cette substance, avec disparition des

cellules glandulaires. Dans certains cas de sclérose médullaire, et surtout chez les sujets âgés, on a signalé l'épaississement de la veine centrale, et son oblitération plus ou moins complète par endophlébite (Delamare, Husnot, Oppenheim et Loeper).

Le développement de la sclérose surrénale s'accompagne de modifications cellulaires d'autant plus intenses que l'hyperplasie conjonctive est elle-même plus étendue. Dans les formes extrêmes on ne trouve plus, dans la corticale, qu'un petit nombre de cellules étouffées par la gangue conjonctive ; dans la majorité des cas, à un stade moins avancé, la caractéristique des altérations cellulaires est l'hypoépinéphrie. Les cellules de la glomérulaire sont petites, leur protoplasma homogène ; dans la fasciculée elles ont perdu leur aspect spongiocytaire, leurs noyaux sont pour la plupart rétractés et prennent fortement les couleurs basiques d'aniline. Dans la zone réticulée, les éléments pigmentés sont beaucoup plus nombreux que normalement. Cependant, à côté des éléments en voie d'atrophie, on peut trouver çà et là de véritables foyers d'hyperépinéphrie.

Les lésions médullaires sont plus mal connues. A côté d'éléments bien conservés, granuleux, on observe des cellules flétries, d'aspect rétracté. A l'intérieur de certaines d'entre elles on peut mettre en évidence la présence de gouttelettes d'aspect colloïde (Sézary).

Au point de vue fonctionnel, la caractéristique générale des surrénalites chroniques à type scléro-atrophique est l'état d'hypoépinéphrie de la glande. Suivant l'intensité de la réaction conjonctive et suivant que la sclérose se présente sous forme systématisée, parcellaire, ou au contraire diffuse et généralisée, on observe une série de stades successifs dont l'atrophie constitue le terme ultime. Comme nous l'avons antérieurement signalé, l'atrophie surrénale peut être, en effet, considérée comme la résultante de l'inflammation chronique de la glande.

Surrénalite scléro-hypertrophique. — L'inflammation chronique de la surrénale ne s'accompagne cependant pas, d'une manière absolue, de l'atrophie de tous les éléments glandulaires. On peut voir, en effet, certains d'entre eux non seulement conserver les caractères d'une sécrétion

active, mais encore présenter les signes d'une hyperplasie, d'une hypertrophie manifeste.

Comme le dit Sézary, à côté de la surrénalite scléreuse, avec hypoépinéphrie, se place celle qui s'accompagne d'hyperépinéphrie et que l'on pourrait désigner plus brièvement sous le nom d'hyperépinéphrite scléreuse. Ce type anatomique s'observe en particulier dans la surrénale du vieillard, où il a été bien étudié par Pilliet, Delamare, Sabrazès et Husnot. Sézary l'a retrouvé également chez des malades atteints d'affections chroniques diverses et en particulier chez des tuberculeux.

Dans les surrénalites scléreuses avec hypoépinéphrie, nous avons signalé l'existence de foyers isolés d'hyperépinéphrie simple ; la surrénalite hypertrophique n'est que l'expression la plus élevée de cette tendance réactionnelle des cellules glandulaires. A l'examen de telles glandes, on constate, en effet, la présence de tissu conjonctif plus ou moins développé, et de zones entières de parenchyme glandulaire en voie d'hypertrophie ; ces portions généralement arrondies et bien délimitées tranchent, par leur aspect blanchâtre, sur le restant de l'organe sclérosé. Il s'agit là de formations pseudo-adénomateuses que Sézary compare très justement aux adénomes qu'on rencontre au niveau du rein et du foie, dans la sclérose de ces organes. Dans ces cas, il semble qu'il y ait un véritable conflit entre le parenchyme en hyperépinéphrie et le tissu conjonctif interstitiel envahissant.

Surrénalite nodulaire et adénome surrénal. — A l'hypertrophie pseudo-adénomateuse des surrénalites scléreuses, il faut rattacher ces réactions des éléments corticaux dont nous avons déjà signalé l'existence au cours de l'artério-sclérose, des affections chroniques des reins et qui ont été décrites sous le nom de surrénalite nodulaire, surrénalite miliaire diffuse, hyperplasie adénomateuse, adénome surrénal. Dans ces cas, on retrouve en général les signes d'une inflammation chronique de l'organe, caractérisée par l'épaississement de la capsule fibreuse, par l'abondance plus grande du tissu interstitiel ; mais la réaction conjonctive semble n'occuper là qu'une place accessoire, l'hyperplasie des cellules corticales, par son importance, constituant le phénomène prédominant.

Surrénalite nodulaire. — Dans la surrénalite nodulaire les capsules, augmentées de volume, sont souvent déformées ; leur poids peut atteindre 11 et 12 grammes ; leur surface est hérissée çà et là de saillies plus ou moins volumineuses. A la coupe, on constate l'existence de masses blanchâtres, se détachant nettement sur le fond de l'organe et apparaissant sous forme de petits nodules. L'étude histologique prouve qu'au niveau de ceux-ci, la corticale a perdu sa structure normale ; les travées cellulaires n'ont plus cette direction rayonnée qu'elles présentent habituellement. Elles sont remplacées par des amas arrondis, par





Fig. 75 et 76.
Surrénalite chronique chez un tuberculeux pulmonaire.
Formation adénomateuse avec foyers hémorragiques.

des cordons de cellules disposés en cercles concentriques, parfois imbriqués les uns dans les autres, si bien qu'on a pu les comparer aux lames d'un bulbe d'oignon. Les cellules de la périphérie du nodule possèdent un protoplasma homogène et renferment quelquefois du pigment comme les cellules de la réticulée ; les éléments du centre plus volumineux, bourrés de granulations graisseuses, rappellent les cellules spongiocytaires de la couche externe de la zone fasciculée. Suivant l'abondance de la graisse dans ces cellules on peut distinguer la surrénalite nodulaire simple (Oppenheim et Loeper) et la surrénalite nodulaire graisseuse (Letulle) (fig. 77).

Comme nous venons de le voir, tous les types cellulaires de la couche corticale sont représentés dans ces formations.

Il s'agit là d'une surrénalite nodulaire totale. Mais, comme Letulle l'a montré, l'hyperplasie peut porter essentiellement sur une région limitée de la fasciculée, ou parfois se



Fig. 77.

Capsule surrénale avec adénome graisseux. — On voit toutes les transitions entre la cellule spongiocytaire finement vacuolaire *(a)* et la cellule formée par une masse de graisse non cloisonnée *(b)* d'après Ameuille).

développer uniquement aux dépens de la réticulée. Dans ce dernier cas, le nodule prend l'apparence d'un petit adénome pigmentaire. C'est à ces types spéciaux, localisés, qu'on a donné le nom de surrénalites nodulaires partielles.

Surrénalite miliaire diffuse. — Enfin, lorsque les nodules sont peu volumineux et au contraire plus nombreux, qu'il s'agit en somme de véritables granulations, on observe le type dénommé par Oppenheim et Loeper surrénalite miliaire

diffuse. Ces petits nodules miliaires que certains ont confondu avec des tubercules, sont constitués simplement par sept ou huit éléments cellulaires et disséminés dans les diffé-

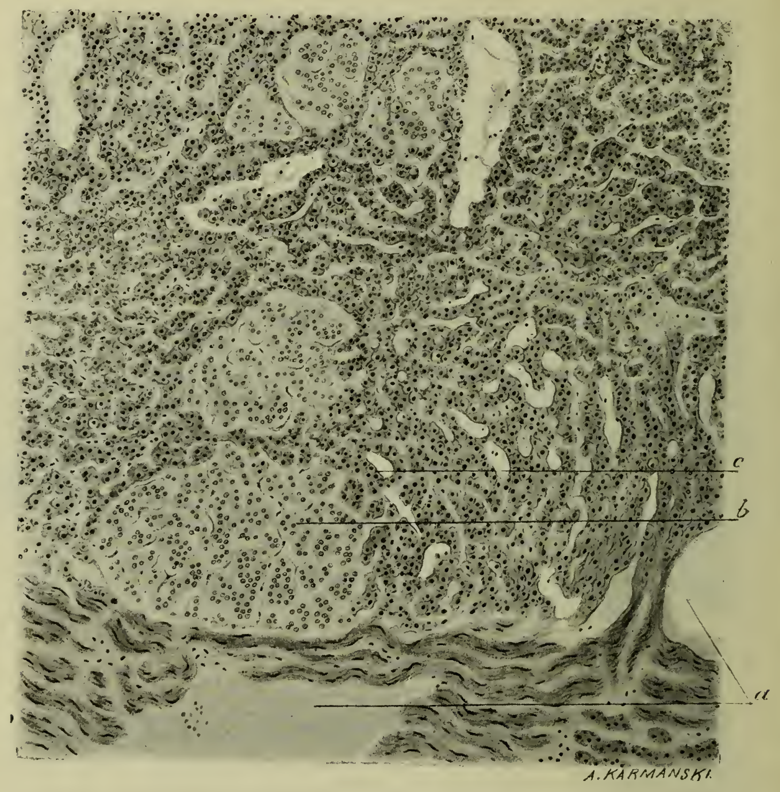


Fig. 78.

Capsule surrénale hyperplasique et quintuplée de volume.

Hypertrophie médullaire ; *a.a*, Veines surrénales avec paroi vasculaire épaissie ; *b*, Adénome cortical isolé dans la médullaire ; *c*, Cellules médullaires (d'après Ameuille).

rentes portions de la glande ; on en a même retrouvé dans la médullaire, au voisinage de la veine centrale. Les cellules qui les constituent sont volumineuses, d'aspect spongiocytaire. La surrénalite miliaire diffuse ne constitue en somme qu'une forme particulière de la surrénalite nodulaire.

En général, dans ces surrénalites, les modifications structurales portent essentiellement sur la substance corticale. La médullaire, en effet, peut n'être pas intéressée. Parfois cependant, ses éléments paraissent plus nombreux et présentent une réaction chromaffine intense (fig. 78). Nous avons envisagé antérieurement les modifications hyperplasiques de la médullaire, nous ne saurions ici y insister davantage.

Hyperplasie adénomateuse. — De la surrénalite nodulaire que nous venons de décrire, se différencie mal l'hyperplasie adénomateuse des capsules : elle n'est autre chose, en effet, que l'hyperplasie nodulaire dans laquelle un ou plusieurs nodules prennent un développement plus considérable et apparaissent, soit à la surface, soit à la coupe de la glande, sous forme de petites tumeurs. Elles peuvent atteindre le volume d'une noisette et plus, sont parfois bien délimitées par une enveloppe fibreuse et c'est à des formations de ce genre que l'on applique plus volontiers le nom d'adénome. Leur structure histologique ne diffère en rien de celle des petits nodules de la surrénalite nodulaire.

L'hyperplasie nodulaire, avec ou sans adénome, a été considérée par bon nombre d'auteurs étrangers, comme l'analogue, au niveau de la surrénale, des modifications présentées par la thyroïde dans le goître : de cette comparaison, à notre avis mal fondée, est née la dénomination de capsule goîtreuse ou strumeuse pour désigner cet aspect particulier de la glande.

Cette étude d'ensemble des surrénalites chroniques montre que sous l'influence des toxi-infections à marche lente et prolongée, la capsule surrénale présente des modifications structurales importantes de ses éléments nobles et de son tissu interstitiel.

La prédominance des réactions propres à l'un ou l'autre de ces deux constituants de la glande entraîne l'apparition des divers types de surrénalite chronique précédemment décrits. L'extension progressive de la sclérose et la faible vitalité des éléments cellulaires conduisent à l'hypoépinéphrie et, à un degré plus avancé, à la sclérose atrophique de la glande. Par contre, les foyers d'hyperépinéphrie, les nodules adénomateux, les adénomes corticaux peuvent être considérés comme la réaction efficace des éléments

glandulaires dont le tissu conjonctif peu abondant n'a pu entraver l'évolution.

Entre les surrénalites aiguës et les surrénalites chroniques, il semble qu'on puisse faire une place à part à certains états particuliers de la surrénale, caractérisés par l'hypoépinéphrie sans réaction conjonctive appréciable, et qu'on peut considérer avec Bernard comme représentant les caractères de la *surrénalite subaiguë*.

SURRÉNALITES SPÉCIFIQUES.

Sous ce titre, nous envisagerons la tuberculose, la syphilis, les mycoses et les lésions parasitaires de la surrénale.

Tuberculose.

La tuberculose des capsules surrénales constitue une affection particulièrement fréquente et, pendant longtemps, fut pour ainsi dire l'altération la plus étudiée et la mieux connue.

Comme au niveau des autres organes, le bacille de Koch et ses toxines provoquent dans les glandes surrénales des lésions folliculaires et des lésions non folliculaires. Les premières aboutissent, comme terme ultime de leur évolution progressive, à la caséification de l'organe, ce sont celles qui ont été envisagées surtout par les anciens auteurs. L'étude des lésions non folliculaires est de date beaucoup plus récente : les premiers, Bernard et Bigart ont attiré l'attention sur leur fréquence et leur importance. Depuis, Sézary a fait connaître le rôle primordial joué par la tuberculose dans l'étiologie des surrénalites scléreuses avec ou sans adénome; Poncet et Leriche ont attiré l'attention sur la sclérose inflammatoire simple, d'origine tuberculeuse, qui peut se manifester au niveau des surrénales comme des autres glandes à sécrétion interne.

Lésions folliculaires. — 1. — La tuberculose granulique des surrénales est considérée comme une variété rare ; nous la croyons cependant relativement fréquente, particulièrement chez l'enfant, à condition de la rechercher attentivement. Les tubercules ne sont, en effet, visibles la plupart du temps qu'à l'examen microscopique : on les

observe surtout au niveau de la couche glomérulaire, mais ils peuvent être disséminés dans toute l'étendue de l'organe. Ils sont constitués par de petits amas lymphoïdes développés au voisinage des capillaires sanguins. La lésion est bilatérale ; on l'observe surtout dans les cas où la granulie est également généralisée aux autres organes. A côté de la lésion spécifique constituée par le tubercule lui-même, on relève des modifications cellulaires de la glande : dégénérescence parenchymateuse ou vitreuse et nécrose de certains éléments.

2. — La tuberculose folliculaire chronique de la surrénale est celle dont la constatation est la plus facile, et c'est elle également qui a donné lieu au plus grand nombre de descriptions. Elle est habituellement bilatérale et suivant l'aspect sous lequel se présentent les lésions, on peut, avec Oppenheim et Loeper, considérer le tubercule isolé, la caséose diffuse, la tuberculose squirreuse, l'abcès froid.

a) *Tubercule isolé.* — Le tubercule isolé se manifeste à la surface de la glande par une saillie, tranchant par sa teinte plus claire sur le restant de l'organe. La surrénale est, dans ce cas, augmentée de volume, souvent déformée. A la coupe, le tubercule se présente sous la forme d'un nodule blanchâtre, à centre ramolli ou caséeux, plus ou moins infiltré de sels calcaires ; le tubercule possède ici, comme dans les autres organes, la structure qu'on lui décrit habituellement : à sa périphérie, on constate un grand nombre de cellules géantes au niveau desquelles il est facile de mettre en évidence le bacille de Koch. On peut parfois, dans la même glande, rencontrer deux ou trois tubercules analogues.

b) *Caséose diffuse.* — Dans la caséose diffuse (fig. 79), la surrénale est très augmentée de volume et peut atteindre jusqu'à 20 et 30 gr. La transformation caséeuse envahit la presque totalité de la glande, on ne retrouve plus guère de tissu surrénal qu'au voisinage de la capsule de l'organe considérablement épaissie : celle-ci peut même être infiltrée d'amas lymphatiques avec cellules géantes. Les foyers caséeux ont la consistance du mastic, parfois au contraire le caséum est plus sec et se trouve infiltré de sels calcaires. La périsurrénalite est fréquente.

c) *Tuberculose squirreuse.* — Dans la tuberculose squirreuse, les capsules surrénales sont atrophiées, difficilement reconnaissables au milieu du tissu cellulo-adipeux qui les entoure. La périsurrénalite est, en effet, dans ce cas beaucoup plus intense que précédemment ; elle présente un aspect tout particulier qui lui a fait donner le nom de périsurrénalite scléro-lipomateuse, par analogie avec la périnéphrite décrite par Tuffier autour des reins tuberculeux. La surrénale est transformée en une sorte de tissu

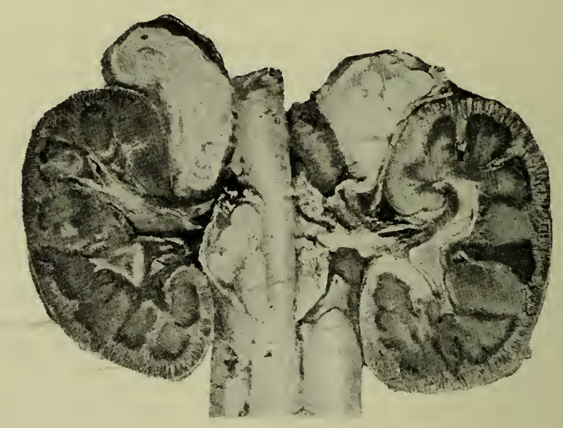


Fig. 79.
Tuberculose caséeuse des capsules surrénales (d'après Hoche).
La photographie représente la vue postérieure de l'appareil réno-surrénal après section frontale des reins et des capsules.

lardacé, creusé de cavités remplies de débris caséeux et de matières puriformes. L'organe peut subir une infiltration plus ou moins marquée par les sels calcaires, et se trouve parfois transformé en partie en une masse semi-transparente dont l'aspect et la consistance rappellent ceux du cartilage. On ne rencontre guère de tubercules et de cellules géantes qu'au niveau de la gangue conjonctive qui entoure les vestiges de l'organe.

d) *Abcès froid surrénal.* — Le ramollissement des masses caséeuses, renfermées à l'intérieur de la surrénale, conduit à la constitution d'un véritable abcès froid. Cette forme particulière de la tuberculose surrénale est relative-

ment rare. L'une des glandes et quelquefois les deux sont transformées en poches fluctuantes, à paroi peu épaisse, contenant un liquide purulent, bien lié ou légèrement granuleux. Comme dans tous les abcès froids, le bacille de Koch peut être mis en évidence au niveau de la coque fibreuse, mais exceptionnellement dans la matière puriforme elle-même.

Lésions non folliculaires. — Indépendamment des lésions spécifiques de la tuberculose, on peut constater avec une fréquence beaucoup plus considérable, chez les tuberculeux, des altérations surrénales que leur type anatomique rapproche des surrénalites chroniques.

Tandis que les lésions folliculaires sont imputables à l'action directe du bacille de Koch et que la présence de ce microbe peut toujours être décelée, les surrénalites chroniques observées chez les tuberculeux semblent reconnaître une origine différente. Le bacille de Koch, en effet, dans les premières phases de ces lésions, n'a jamais pu être mis en évidence par Bernard et Bigart, Sézary. L'état de toxi-infection dans lequel l'organisme se trouve placé au cours de la tuberculose, comme au cours d'autres infections et intoxications chroniques, est suffisant pour éclairer la pathogénie de ces altérations. Là encore, c'est l'intensité et la durée du processus infectieux qui détermine le mode réactionnel et ainsi l'aspect que présentent les surrénales des tuberculeux.

Le type anatomo-pathologique que l'on observe dans ces cas est assez constant ; il est caractérisé au début par une sclérose légère péri-capillaire, et une lymphocytose diffuse observable surtout dans la substance médullaire. Les modifications cellulaires sont celles de l'hypoépinéphrie : elles peuvent aller jusqu'à l'atrophie complète des cellules ; mais, presque toujours, en d'autres points il est possible de mettre en évidence des zones d'hyperépinéphrie compensatrice. Au niveau des cellules de la couche réticulée, le pigment est plus abondant qu'à l'état normal ; on peut le déceler dans cinq à huit assises cellulaires.

Quoiqu'il en soit, l'évolution progressive de ce processus conduit à la sclérose confirmée de l'organe, et peut donner naissance ainsi à une série de types anatomiques aboutis-

sant soit à la surrénalite scléro-atrophique, soit à la surrénalite hypertrophique adénomateuse.

Rappelons enfin qu'on peut déceler dans les surrénales des tuberculeux les divers types de dégénérescence cellulaire dont nous avons donné précédemment la description, en particulier la transformation vitreuse des cellules corticales, l'infiltration amyloïde du tissu interstitiel, etc...

Syphilis.

La syphilis surrénale est héréditaire ou acquise, mais beaucoup moins rare dans le premier cas que dans le second. La plupart des observations se rapportent en effet à des nouveau-nés, à des fœtus issus de mère syphilitique. Depuis la découverte du tréponème, celui-ci a été retrouvé fréquemment dans les capsules des hérédo-syphilitiques, et, fait remarquable, la surrénale est un des organes où on peut le plus souvent le mettre en évidence.

Les lésions par lesquelles la syphilis se manifeste au niveau de la surrénale sont très variables. Les plus typiques d'entre elles sont les formations nodulaires. Celles-ci peuvent se traduire sous la forme de petits amas leucocytiques constituant de véritables gommes microscopiques, sous forme de granulations miliaires, de nodules et enfin de gommes plus ou moins volumineuses.

La *syphilis miliaire* répond au premier type de lésion. Les gommes miliaires sont formées d'amas de cellules rondes à noyau fortement coloré, parfois très nombreux, siégeant dans la corticale et plus rarement dans la médullaire. Ils se développent de préférence au contact direct des vaisseaux sanguins. A des cas de ce genre se rapportent les observations de Keysacu Kokubo, de Potier, d'Oppenheim et Loeper.

Les *granulations* et les *nodules* représentent déjà une lésion plus caractéristique. L'infiltration par des dépôts gommeux a été constatée par Bärensprung, Hüber, Chvostek. Dans l'observation rapportée par cet auteur, la couche corticale semblait composée de petits corps jaunâtres, les gommes, semés au sein d'une substance amyloïde transparente, homogène et comme vitreuse. Runge en a

également donné une description chez un enfant mort-né, présentant de nombreuses gommes au niveau du cœur et des poumons.

Les *gommes* proprement dites atteignent ou même dépassent le volume d'un pois, d'une noisette, comme dans les faits rapportés par GAUCHER, par GIRODE, par KOKUBO. Leur structure est celle de toutes les gommes ; elles sont entourées d'une couche fibreuse épaisse, et leur partie centrale peut subir une fonte caséeuse ou au contraire une infiltration calcaire comme dans l'observation de VINOGRADOW. TURNER, à l'autopsie d'un syphilitique, a trouvé dans une capsule surrénale, en son centre, un noyau fibreux volumineux pouvant être considéré comme la séquelle d'une gomme.

A côté de ces lésions spécifiques, on a signalé dans les capsules surrénales des syphilitiques différents types d'altérations cellulaires conduisant assez souvent à la formation de foyers nécrotiques. Les vaisseaux de la glande pourraient, eux aussi, participer au processus scléreux général (TURNER).

Au cours de la syphilis, les glandes surrénales peuvent être atteintes de diverses dégénérescences, graisseuse (VIRCHOW, HUBER), amyloïde (OPPENHEIM et LOEPER), mais les lésions scléreuses semblent les plus importantes (HADDEN, BARLOW, SCHWYTZER, BOINET). Elles sont caractérisées par la prolifération plus ou moins considérable du tissu interstitiel, et même par l'atrophie scléreuse de l'organe. A ce sujet, plusieurs auteurs, SIMMONDS en particulier, ont tendance à rapporter à la syphilis certains cas d'atrophie capsulaire constatés à l'autopsie de sujets atteints de maladie d'Addison.

Affections mycosiques.

Les affections mycosiques des surrénales sont tout à fait exceptionnelles. Il n'existe jusqu'à ce jour qu'un seul cas connu d'*actinomycose*, décrit par WIESEL, et qui constitue une simple trouvaille d'autopsie.

MONTGOMERY, RYFKOGEL et MORROW ont signalé, chez un homme de 54 ans, ayant succombé à une affection mycosique voisine de la blastomycose, le *granulome coccidioïdal*,

des localisations surrénales. L'organe était infiltré de tubercules miliaires : l'étude histologique, comme les cultures, permirent d'en isoler l'agent pathogène et de démontrer ainsi la nature exacte de l'affection.

On ne connaît pas de lésions *sporotrichosiques* chez l'homme. Toutefois, les recherches expérimentales ont permis à de Beurmann et Gougerot de constater plusieurs fois chez les animaux infectés des altérations surrénales dues à la localisation du sporotrichum dans ces glandes. Ces auteurs ont pu déterminer des altérations sporotrichosiques aiguës de la surrénale, à formes congestives, hémorragiques, dégénératives. Les sporotrichomes nodulaires n'ont été qu'exceptionnellement constatés dans ces expériences.

A côté de lésions spécifiques, en rapport avec la localisation des agents pathogènes dans la glande, la surrénale peut présenter des altérations banales, inflammatoires, dégénératives, telles que nous en avons signalé l'existence au cours des infections et des intoxications. Cleary et Bassoe ont, par exemple, observé la dégénérescence amyloïde des capsules dans deux cas de blastomycose humaine généralisée. Dans un autre ordre de faits, Elmassian, infectant des souris et des chiens avec divers protozoaires. « Trypanosoma Brucei », « Spirochæta Duttoni », « Piroplasma canis », n'a constaté au niveau des surrénales que les lésions profondes, vulgaires, que produisent en général les affections bactériennes.

Affections parasitaires.

Elles se rapportent uniquement à l'*Echinococcose* dont nous n'avons pu relever que huit observations dans la littérature médicale : ce sont celles de Perrin (1853), Davaine (1855), Risdom Bennett (1864), Huber (1868), Elenevsky (1907), Teutschländer (1907), Pacinotti (1908), Strauss (1910). Dans tous les cas, il s'agit de trouvaille d'autopsie. C'est généralement la surrénale droite et plus rarement la gauche, qui se trouvent lésées. L'observation rapportée par Huber est la seule dans laquelle la lésion se soit manifestée par une insuffisance fonctionnelle de la glande avec syndrome addisonien. D'ailleurs, les

altérations ayant atteint essentiellement une seule capsule, on a pu noter plusieurs fois, STRAUSS en particulier. l'hypertrophie compensatrice de la surrénale demeurée saine.

Dans les cas de RISDOM BENNETT, de PACINOTTI, de HUBER. l'échinococcose était localisée à la surrénale seule, tandis que dans ceux d'ELENEVSKY et de TEUTSCHLÄNDER, l'organisme était entièrement envahi par les hydatides. On peut donc diviser les kystes hydatiques de la surrénale en primitifs et secondaires, ces derniers étant les plus fréquents.

Le volume des kystes hydatiques peut être considérable et atteindre, comme chez le malade de STRAUSS, les dimensions d'une tête d'enfant ; on l'a trouvé uni- ou multiloculaire, et la paroi de la poche était entièrement calcifiée dans l'observation de PACINOTTI.

Les recherches expérimentales ont montré à DEVÉ (1910) que les capsules surrénales constituaient chez le porc un véritable siège d'élection de l'échinococcose. Sur trois animaux infestés, il constata dans les trois cas la présence de kystes multiples et volumineux dans les deux surrénales. D'après cet auteur, dans l'échinococcose expérimentale, l'altération surrénale se place par ordre de fréquence en quatrième ordre, après le poumon, le foie et la rate. Il faut remarquer cependant que cette localisation n'a été que rarement observée en pathologie vétérinaire.



CHAPITRE IV.

Les tumeurs des glandes surrénales.

Sommaire. — Classification générale des tumeurs de la surrénale : tumeurs primitives et tumeurs secondaires. — Tumeurs secondaires : fréquence, caractères généraux, modes de contamination de la glande. — Tumeurs primitives : I. Tumeurs conjonctivo-vasculaires et nerveuses de la surrénale : sarcomes, fibromes, névromes, gliomes, lipomes, myomes, ostéomes, lymphomes, angiomes et lymphangiomes. Les kystes de la surrénale. — II. Tumeurs du parenchyme glandulaire de la surrénale. *A)* Tumeurs du système interrénal : 1. Tumeurs de la corticale surrénale, adénomes bénins, adénomes malins ; 2. Tumeurs des corpuscules corticaux aberrants, néoplasies rénales, hépatiques, abdominales, parovariennes, ovariennes, etc..., d'origine corticosurrénale. — *B)* Tumeurs du système chromaffine : 1. Paragangliome surrénal ; 2. Tumeurs des organes paraganglionnaires : *a)* Paragangliome carotidien ; *b)* Paragangliome abdominal ; *c)* Paragangliome coccygien.

Parmi les tumeurs dont la surrénale peut être le siège, les unes se développent aux dépens des éléments mêmes qui constituent cet organe et méritent, de ce fait, le nom de tumeurs primitives ; ce sont de beaucoup les plus intéressantes aussi nous retiendront-elles plus longuement. Mais, à côté de celles-ci, il convient de réserver une place aux néoplasies qui, venues d'un autre point de l'organisme, se greffent secondairement dans le tissu capsulaire. Nous aborderons immédiatement l'étude de ces tumeurs secondaires dont la structure, au niveau de la surrénale, ne fait que rappeler les caractéristiques de la tumeur originelle.

TUMEURS SECONDAIRES.

Si l'on s'en rapporte aux statistiques fournies par les auteurs, les métastases cancéreuses se réalisent avec moins de fréquence dans les surrénales que dans d'autres organes.

tels que le foie, le poumon. Les localisations secondaires ne sont cependant pas exceptionnelles dans ces glandes. Comme le fait remarquer Ledentu, leur moindre fréquence apparente provient sans doute du défaut d'examen systématique d'organes dont le rôle, il y a peu de temps, était encore bien vague. Ne se manifestant par aucun symptôme précis pendant la vie, les néoplasies secondaires des surrénales constituent, d'après toutes les observations, une trouvaille d'autopsie.

Rolleston, dans 134 cas de tumeurs malignes des diverses parties du corps, examinés par lui, rencontra quinze fois des noyaux métastatiques dans les glandes surrénales ; la proportion serait donc de 11 °/ₒ environ. Les néoplasmes qui se généralisent le plus souvent aux surrénales sont ceux du rein. En effet, dans la statistique de Ledentu (1910) portant sur 36 cas, le processus néoplasique avait son siège initial dix fois dans le rein, quatre fois au niveau de l'estomac, trois fois dans le foie, trois fois dans le sein, deux fois dans la prostate, les autres cas concernant des tumeurs de diverses parties de l'organisme.

On peut admettre une généralisation à la surrénale par simple contiguïté lorsque le néoplasme primitif siège dans le rein. Mais ce mode d'envahissement est loin d'être le seul ; fréquemment, en effet, la métastase se fait par implantation embolique. Il peut s'agir tout d'abord d'embolie lymphatique rétrograde ; ce mécanisme a été mis en évidence pour bon nombre de tumeurs du rein, de la prostate, de l'estomac. L'infection peut, d'autre part, suivre la voie sanguine et c'est là le mode de généralisation qui paraît être le plus ordinaire.

La substance médullaire semble tout d'abord envahie dans les cas de généralisation lymphatique rétrograde ; mais c'est la substance corticale qui est surtout atteinte dans la généralisation par voie sanguine.

Habituellement les deux surrénales présentent des noyaux néoplasiques : dans les cas de lésion unilatérale, on note une forte différence en faveur de la surrénale droite (dix fois à droite pour quatre fois à gauche, d'après Ledentu). Cette fréquence remarquable des localisations métastatiques dans la capsule droite est à noter non seulement au point de vue des lésions néoplasiques, mais encore pour l'échinococcose, les hémorragies, etc.

Le néoplasme secondaire est nodulaire ou total ; en général, augmentée de volume, la surrénale peut être plus ou moins déformée par la tumeur qui, refoulant les cellules glandulaires, s'entoure d'une coque fibreuse, assez riche en vaisseaux. Dans certains cas, la capsule peut être entièrement détruite, et remplacée par un tissu néoplasique à disposition trabéculaire ou alvéolaire.

La métastase reproduit la structure de la tumeur primitive dont on peut, ainsi, observer les diverses variétés. Les sarcomes, et en particulier les formes globo- et fuso-cellulaires, sont plus fréquents que les épithéliomes. De ceux-ci, il peut être quelquefois difficile de reconnaître l'origine métastatique, en particulier lorsque la tumeur n'est pas enkystée, quand ses cellules sont pauvres en mitoses et qu'un certain nombre de micro-adénomes contribuent à donner le change. On pourra cependant différencier ces tumeurs des adénomes vrais par certains caractères cytologiques (cytoplasme peu abondant, gros noyau de forme irrégulière, colorations, etc.), par le groupement anarchique de leurs cellules, par le manque de rapport immédiat de celles-ci avec les capillaires sanguins (Sabrazès et Ledentu).

TUMEURS PRIMITIVES.

Les néoplasmes primitifs des glandes surrénales, abstraction faite des adénomes, ne figurent que pour une faible part dans les statistiques globales des tumeurs. Williams, en 1895, sur 13.824 cas de tumeurs primitives observés dans les hôpitaux de Londres a noté un seul fait se rapportant à la surrénale ; il s'agissait en l'espèce d'un adénosarcome. En 1898, Robert, dans une étude d'ensemble sur les néoplasmes surrénaux, estimait à une trentaine le nombre d'observations publiées. Six ans plus tard, Hartmann et Lecène recueillaient 22 faits nouveaux, ce qui portait à 52 le nombre total des observations bien prises et complètes. Depuis cette époque, et au fur et à mesure que l'attention a été davantage attirée sur les glandes à sécrétion interne, on a pu se rendre compte que pour rares qu'elles soient les tumeurs primitives de la surrénale sont cependant plus fréquentes qu'on ne le croyait tout d'abord.

La rareté relative de ces néoplasies contraste avec le

nombre élevé de leurs variétés anatomiques. Dans ces glandes, en effet, à côté des éléments sécréteurs proprement dits, que l'on peut eux-mêmes distinguer en deux catégories très différentes l'une de l'autre, les cellules corticales et les cellules médullaires, il convient d'envisager la présence du tissu conjonctivo-élastique de soutènement. avec son réseau de capillaires délicats, et ses petits îlots de cellules lymphoïdes. Les vaisseaux importants qui irriguent la glande, les nombreuses fibres nerveuses émanées du plexus solaire, et les cellules nerveuses ganglionnaires mélangées aux éléments médullaires viennent ajouter encore à la complexité structurale de cet organe. Ainsi s'explique la diversité des néoplasies qui peuvent prendre naissance aux dépens de chacun des différents éléments constitutifs de la surrénale.

De ces considérations générales, ressort d'elle-même une classification anatomique des tumeurs primitives de la surrénale. Dans un premier groupe, on doit envisager les tumeurs provenant des éléments étrangers au parenchyme glandulaire, tissu conjonctif, vaisseaux, nerfs et cellules nerveuses. Dans le second groupe, prennent place les néoplasmes issus des éléments sécréteurs proprement dits, et auxquels on peut appliquer, à l'exemple de Sabrazès et Husnot, le terme générique de surrénalomes.

I.

TUMEURS CONJONCTIVO-VASCULAIRES ET NERVEUSES DE LA SURRÉNALE.

Ces tumeurs sont représentées par les sarcomes, les fibromes, les névromes, les gliomes, les lipomes, les myomes, les ostéomes, les lymphadénomes, les angiomes et les lymphangiomes.

a) *Sarcomes.* — Parmi les tumeurs d'origine conjonctive. ce sont les sarcomes qui, par leur fréquence, occupent la première place.

Le sarcome se rencontre plus particulièrement chez les jeunes sujets et même dans les tout premiers temps de

la vie : RUYTER (1890), par exemple, signale l'existence d'une tumeur de ce genre chez une fillette de dix jours, SCHUKOWSKY (1908) trouve à l'autopsie d'un enfant, mort huit jours après sa naissance, un sarcome globo-cellulaire de la surrénale gauche. Pourtant on peut observer ce néoplasme chez des sujets plus âgés, de 18, 25, 50 et même 55 ans (FRAENKEL, BERDACH, etc.). Il semble que le sexe féminin soit particulièrement frappé par le sarcome ; c'est ainsi que dans quatorze cas se rapportant à des enfants de 10 jours à 12 ans, nous avons pu constater son existence douze fois chez des filles et deux fois seulement chez des garçons. Les sarcomes de la surrénale, généralement volumineux, peuvent atteindre les dimensions d'une tête d'enfant ; leur surface est arrondie ou bosselée, leur coloration blanc-rosée ou grisâtre. Ils sont parfois semés de placards hémorragiques ou renferment de petits kystes hématiques.

Il s'agit tantôt de sarcome fuso-cellulaire, tantôt de sarcome globo-cellulaire ; ce sont, en effet, les deux variétés qui ont été le plus souvent signalées. Mais, à côté d'elles, on peut placer des formes plus rares : le sarcome mélanique a été observé par DÖDERLEIN (1860), par KÜSMAUL (1863) ; l'angiosarcome par HÖDLMOSER (1904) ; le sarcome angioplastique par ROBERT et DE TEYSSIEN (1911), le myosarcome par ELERT (1871).

Le sarcome peut être localisé à une capsule ou au contraire les atteindre toutes deux ; les généralisations n'en sont pas exceptionnelles. Elles envahissent en particulier le péritoine et les ganglions lymphatiques, le poumon et la plèvre : le foie et le rein sont eux aussi fréquemment atteints.

b) *Fibromes*. — D'après les recherches récentes, et en particulier celles de SABRAZÈS et HUSNOT (1908), le fibrome pur de la capsule surrénale est assez rare. Ces deux auteurs en ont rapporté un exemple typique. Il semble qu'on puisse en rapprocher quelques observations antérieurement publiées par SAVIOTTI (1867), par LANCEREAUX (1888). Mais, dans la plupart des cas, on trouve mélangé au tissu fibreux un plus ou moins grand nombre de cellules nerveuses ganglionnaires, de fibres nerveuses, parfois même d'éléments musculaires. On a ainsi, entre le fibrome et le ganglio-neurome purs, une série de formes intermédiaires ; à celles-ci se

rapportent les cas de MATTEI (1863), de LETULLE (1888), de BRÜCHANOW (1899), de DAGONET (1885). Dans l'observation signalée par ce dernier auteur il s'agissait d'un ganglio-fibromyome.

c) *Névromes*. — Les névromes sont pour ainsi dire exclusivement représentés dans la capsule surrénale par les ganglioneuromes. L'apparition de ce genre de tumeur ne saurait surprendre, étant donnée la présence habituelle de cellules nerveuses ganglionnaires à l'intérieur de la médullaire surrénale. La première description du neurome ganglionnaire a été donnée en 1881 par WEICHSELBAUM : déjà, ARMANNI (1874) en avait signalé un cas ; depuis, un certain nombre d'observations ont été publiés par SCHMIDT (1899), BRÜCHANOW (1899), OBERNDORFER (1906), OELSNER (1908), LETULLE (1911), GOLDZIEHER (1911), KAWASHIMA (1911), HOOK (1911). Nous rappelons que le ganglioneurome peut être plus ou moins mélangé de tissu fibreux, donnant ainsi naissance à une tumeur mixte, le ganglioneurofibrome.

d) *Gliomes*. — On a décrit dans la surrénale des néoplasies offrant les principaux caractères des gliomes. C'est à VIRCHOW et à KÜSTER que l'on doit les premières descriptions de ce genre de tumeurs, extrêmement rare, et qui, de nature maligne, provoquent généralement des métastases. Certains auteurs, et en particulier WIESEL, pensent qu'il ne s'agit pas là de véritables gliomes, mais de tumeurs développées aux dépens des sympathoblastes ou cellules mères des éléments ganglionnaires du sympathique. A l'occasion d'un troisième fait qu'ils ont observé, LAPOINTE et LECÈNE (1907) ont repris la discussion relative à l'origine et à la nature de ces néoformations. Ils les considèrent comme relevant d'une inclusion hétérotypique du tissu nerveux embryonnaire. Plus récemment, dans une étude d'ensemble sur les tumeurs du tissu chromaffine, ALEZAIS et PEYRON, se rapprochant de la conception primitive de WIESEL, estiment qu'il s'agit d'une néoplasie développée aux dépens de l'ébauche parasympathique du paraganglion surrénal.

e) *Lipomes*. — Les lipomes de la capsule surrénale sont, eux aussi, des tumeurs rarement observées. Signalons

cependant à ce sujet les faits rapportés par Mattei (1883), Brüchanow (1899), Marchetti (1903), Letulle (1910).

f) *Myomes*. — Deux observations de léiomyomes ont été publiées, l'une par Wiesel, l'autre par Dagonet. Dans ce dernier cas, il s'agissait plus exactement d'un ganglio-fibromyome.

g) *Ostéomes*. — La présence de tissu osseux dans la surrénale a été signalée par quelques auteurs, en rapport avec des lésions inflammatoires ou néoplasiques de la glande, par Bertram (1903), Poscharissky (1905). Sotti (1910), à l'occasion d'un cas personnel, a fait une étude d'ensemble de l'ossification de la glande surrénale et a envisagé en particulier le mécanisme de cette néoformation osseuse qui peut être considérée, au niveau de la surrénale ainsi que des autres organes, comme d'origine hétéroplastique, néoplastique ou métastatique.

Cette production osseuse est associée ou non à la présence des éléments de la moelle des os. Dans certains cas, rares également, puisqu'il n'en existe que deux observations, celles de Arnold et de Gierke (1905), on peut constater l'existence d'une tumeur surrénalienne présentant uniquement la structure de la moelle osseuse.

h) *Lymphomes*. — Le développement exubérant des petits amas lymphoïdes que l'on rencontre à l'état normal dans le tissu interstitiel de la surrénale peut être considéré comme l'origine des lymphomes signalés par Rosenstein (1881) et Riehl (1895).

i) *Angiomes et lymphangiomes*. — Nous ne ferons que mentionner l'existence possible dans les surrénales d'angiomes dont Payne et Pétroff ont rapporté deux cas, et d'angiomes lymphatiques dont on possède plusieurs observations dues à Oberndorfer, Klebs, Seitz, Sik Conrad.

Avant de passer à l'étude des tumeurs propres au parenchyme glandulaire de la surrénale, nous décrirons les altérations kystiques qu'il est possible de rencontrer au niveau des capsules.

Kystes. — Sous le nom de kystes, on a décrit des tumeurs de nature très différente; nous ne saurions revenir ici sur les kystes parasitaires dont le développement est lié à la

localisation surrénale de l'échinocoque. Les autres formations kystiques des capsules peuvent être rangées en quatre groupes : les kystes glandulaires vrais, les adénomes kystiques, les lymphangiomes kystiques, les pseudo-kystes. Ces derniers ne sont autre chose que des cavités remplies de sang ou de détritus cellulaires que l'on observe à la suite des hémorragies, des suppurations, ou au cours d'affections néoplasiques diverses.

Les kystes glandulaires, comparables à ce que l'on est convenu d'appeler kystes par rétention sont ici très rares. Ordinairement peu volumineux, ils sont tapissés par un épithélium cylindrique ; leur présence, nettement constatée chez différents animaux, n'a été, par contre, que plus rarement notée chez l'homme. L'observation de Rolleston paraît cependant se rapporter à un cas de ce genre.

A côté de ces kystes glandulaires, il faut placer les kystes d'origine embryonnaire, également de petite taille et dont la paroi est tapissée par un épithélium cylindrique à cils vibratiles (observation de Sick, 1903). Pour expliquer la genèse de ces kystes, on admet une inclusion intraglandulaire de débris wolffiens.

Les adénomes kystiques, un peu plus fréquents que les précédents, ont été étudiés en particulier par Marchand. Askanazi, Manasse, Kelly, Kelynack. On a comparé, en Allemagne, ces adénomes kystiques au goître kystique de la thyroïde. Ils sont eux aussi de petit volume et ne sont pas appréciables cliniquement.

Les lymphangiomes kystiques, appelés encore kystes séreux, présentent un intérêt chirurgical particulier, car ils peuvent atteindre de grandes dimensions. Leur développement est lent et progressif, leur contenu séreux. Habituellement unilatéraux, ils peuvent plus rarement occuper les deux surrénales comme le prouvent l'observation de Christie et celle plus récente de de Vecchi. Cet auteur a pu, en 1910, réunir dix cas auxquels il faut joindre l'observation récente de Nowicki (1912) ; dans toutes les observations il s'agit de kystes multiples développés surtout dans la médullaire. Ces kystes, qui peuvent aboutir à la calcification sont attribués soit à une néoformation lymphatique, soit à une dilatation des lymphatiques préexistants.

Signalons enfin la possibilité d'une véritable dégénéres-

cence kystique de la surrénale, que l'on peut comparer à la dégénérescence polykystique des reins. Lefèvre, en effet, chez un addisonien, constata que les deux capsules étaient transformées en un très grand nombre de petits kystes remplis d'un liquide clair. Il ne subsistait aucune trace de tissu surrénal normal.

II.

TUMEURS DU PARENCHYME GLANDULAIRE DE LA SURRÉNALE.

Les données précédemment exposées, concernant le développement et la structure histologique de la surrénale, nous ont montré la présence dans cette glande de deux groupes d'éléments bien différents : les cellules corticales et les cellules médullaires. L'étude anatomo-pathologique vient encore confirmer cette notion de dualité puisque à chacun de ces types cellulaires, se rattachent des néoplasies nettement individualisées. Nous serons donc amenés à considérer successivement des tumeurs à type cortical ou cortico-surrénomes et des tumeurs à type médullaire ou médullo-surrénomes.

Les néoplasmes à type cortical peuvent se rencontrer non seulement au niveau de la surrénale elle-même, mais encore dans tous les autres points de l'organisme où nous avons signalé précédemment l'existence possible de nodules ou germes corticaux aberrants. Si, en se basant sur des considérations d'anatomie comparée, on vient à grouper ces différentes formations sous la rubrique de système interrénal, on voit qu'il est possible d'instituer un groupe particulier de néoplasies communes à tout ce système, les tumeurs des formations interrénales ou *interrénalomes*.

De même, il ne faut pas oublier que la substance médullaire doit être considérée comme un organe paraganglionnaire et, à ce titre, ne représente qu'une partie, la plus importante sans doute chez l'homme, du système chromaffine. Il y a donc lieu de ne pas isoler l'étude des tumeurs de cette formation de celles qui se développent dans les autres paraganglions, glandes carotidienne, coccygienne et

nodules chromaffines annexés à la chaîne sympathique. Les tumeurs du système chromaffine constituent, en effet, un groupe nettement délimité ; elles sont désignées aujourd'hui sous le nom de *paragangliomes*.

A. Tumeurs du système interrénal.

1. **Tumeurs de la corticale surrénale ou corticosurrénomes.** — Les plus fréquentes et les plus importantes des tumeurs surrénales, au point de vue clinique, sont les tumeurs épithéliales qui comprennent les adénomes bénins (corticosurrénomes bénins) et les adénomes malins ou hypernéphromes (corticosurrénomes malins). Ces derniers sont désignés sous le terme plus général encore d'épithéliomes surrénaux. Nous ferons remarquer immédiatement que le nom d'hypernéphrome, qui indique simplement l'origine de la tumeur aux dépens du tissu surrénal, a été employé tout d'abord pour désigner une espèce particulière de néoplasie rénale, confondue autrefois avec les lipomes du rein, et développée comme le montre Grawitz aux dépens de germes surrénaux aberrants.

a) *Adénome bénin.* — En ce qui concerne l'adénome bénin, nous avons déjà indiqué dans l'étude des surrénalites, la fréquence relative à la suite des infections et intoxications chroniques, de phénomènes hyperplasiques de la corticale surrénale. Nous les avons étudiés sous le nom de surrénalite miliaire diffuse, surrénalite nodulaire, hyperplasie adénomateuse ; l'adénome bénin proprement dit de la surrénale se différencie mal de ces états réactionnels dont il constitue, pour ainsi dire, la manifestation la plus caractérisée. On peut, avec Letulle, voir en lui également un terme de passage entre la surrénalite nodulaire, affection de nature inflammatoire, et les néoplasmes proprement dits de la surrénale.

L'aspect de ces adénomes est variable suivant leur structure : ils apparaissent de coloration blanc-jaunâtre, lorsqu'ils sont développés aux dépens des zones glomérulaire et fasciculée, adénomes graisseux (fig. 80). Ils affectent au contraire une teinte rouge-brunâtre quand ils tirent leur origine de la zone réticulaire et sont riches en

pigments, adénomes pigmentaires. Nous en avons déjà étudié les caractères microscopiques.

La tumeur peut atteindre le volume d'un œuf de poule ; elle est de consistance molle, généralement unique, mais parfois double dans la même glande. A sa limite existe souvent une zone fibreuse, véritable capsule (adénome

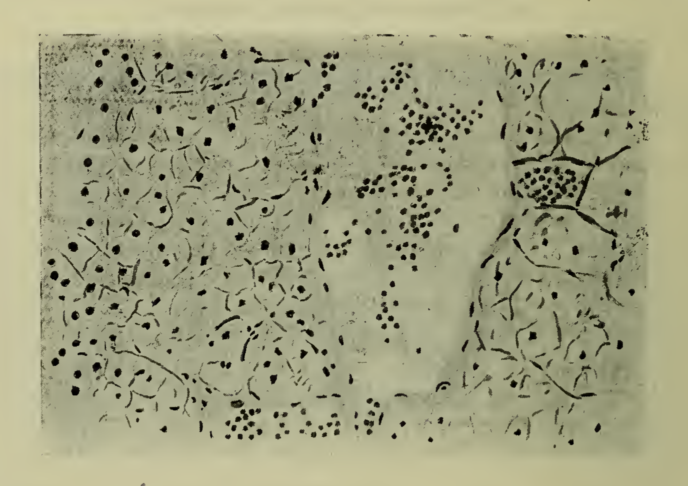


Fig. 80.
Adénome graisseux primitif de la capsule surrénale (d'après PENDE).

encapsulé de ROLLESTON) ; mais quelquefois on peut passer insensiblement du tissu malade dans le tissu sain, les travées cellulaires reprenant progressivement leur disposition habituelle. Enfin cette capsule fibreuse peut envoyer des travées conjonctives dans l'intérieur de la tumeur qui se trouve ainsi fragmentée en un certain nombre d'îlots (adénofibrome de ROLLESTON).

b) *Adénome malin.* — A l'adénome bénin, se rattachent très étroitement les tumeurs épithéliales proprement dites : adénome malin, hypernéphrome, épithélioma, carcinome, car, ainsi que le fait remarquer LETULLE, la caractéristique de ces tumeurs est plutôt dans leur malignité que dans leur structure. On connaît environ une cinquantaine de cas de néoplasies de ce genre; ils ont été recueillis dans les travaux de WOOLLEY, LANCEREAUX, ROLLESTON et MARKS,

Ramsay, Robert, Hartmann et Lecène, Morris, Decloux et Gernez, Dobbertin, Brüchanow, Pende.

Le volume de ces tumeurs peut-être considérable bien que, en général, inférieur à celui des sarcomes ; on en a signalé atteignant les dimensions d'une tête d'homme. De forme globuleuse ou ellipsoïdale, de consistance molle, ces néoplasies sont assez friables ; elles apparaissent de couleur grisâtre, semées de taches et de piqueté hémorragique.

Au point de vue histologique, on constate que la tumeur est formée par de volumineuses cellules polyédriques, à structure spongieuse comme les éléments de la fasciculée. Elles occupent les espaces que délimitent entre eux les capillaires sanguins fortement dilatés. La disposition des éléments autour des vaisseaux a pu faire faussement rapporter ces tumeurs aux endothéliomes et aux angiosarcomes. On a pu y noter la présence d'éléments chromaffines identiques aux cellules de la médullaire surrénale (Stilling). Les foyers de nécrose sont fréquents et parfois les phénomènes de dégénérescence cellulaire donnent lieu à la constitution de cavités kystiques. On observe souvent à l'intérieur de ces néoplasmes des zones hémorragiques plus ou moins étendues.

Une forme particulière de l'épithélioma d'origine corticale est le carcinome mélanique dont Davidson a donné récemment une description. Les éléments constitutifs de cette tumeur pouvaient être rapprochés, en partie des cellules corticales, en partie des cellules médullaires. La présence de la mélanine, dans ce cas, est à rapprocher des constatations faites antérieurement par certains auteurs (Hartmann et Lecène) de pigment noir, non ferrugineux, à l'intérieur de l'adénome malin. D'autre part, Delamare et Lecène ont pu caractériser histochimiquement, dans certains hypernéphromes, des graisses labiles identiques à la lécithine, et, dans un cas, Adler a pu retirer d'une tumeur une notable quantité de cette substance.

Une caractéristique importante de ces tumeurs réside dans leur tendance à donner des métastases. Celles-ci ont été observées dans la plupart des organes, dans les ganglions lymphatiques, le foie, le poumon, le cerveau, le pancréas, l'estomac, l'intestin, le cœur. On a noté une plus grande fréquence de la localisation métastatique dans le

rein voisin (un dixième des cas), la tumeur se propageant souvent par contiguïté non seulement dans le rein, mais également dans le foie. Des thromboses de la veine cave, de la veine porte, de la veine rénale ont été enfin observées.

2. **Tumeurs des corpuscules corticaux aberrants.** — C'est en 1883 que Grawitz fut le premier frappé par la structure très spéciale qu'offraient certaines néoplasies siégeant au niveau du rein et qui avaient été considérées jusqu'alors comme des tumeurs lipomateuses. Il en constitua une classe spéciale (Pseudo-lipomes), puis, frappé de l'analogie de ces productions avec les hypertrophies de la capsule surrénale signalées antérieurement par Virchow, il proposa de les appeler « Strumae lipomatodes aberratae ». Ces idées de Grawitz qui eurent un écho retentissant surtout en Allemagne ne furent pas acceptées immédiatement par tous les auteurs. Elles furent combattues en particulier par de Wiefel, Horn, Löwenhardt, Lubarsch, Ambrosius, Beneke, Askanazy, Israël, etc. Depuis, et à la suite des travaux de l'école française, la théorie de Grawitz a reçu une entière confirmation (Albarran et Imbert, Hartmann et Lecène, Lyot, Chevassu et Duclot, Routier). Le nom d'hypernéphromes fut donné à ces tumeurs par Birch-Hirschfeld, en 1896.

Ce nom prête désormais à confusion si, avec certains auteurs, on désigne par lui essentiellement les tumeurs surrénaliennes développées dans le rein. En effet, cet organe ne constitue pas le siège unique où les germes corticaux aberrants soient susceptibles de subir une transformation néoplasique. Nous avons insisté précédemment sur la présence dans des points très divers de l'organisme de formation surrénalienne à type cortical. Ces germes surrénaux accessoires peuvent rester absolument latents ; il semble d'ailleurs que, d'une constatation fréquente chez l'embryon et même dans le jeune âge, ces glandules subissent ultérieurement une atrophie plus ou moins complète. Dans certains cas, cependant, sous des influences qui nous échappent encore, elles peuvent s'accroître, et donner naissance à des tumeurs du type surrénal.

Les tumeurs d'origine cortico-surrénale développées dans le rein sont les plus fréquentes et les mieux étudiées. Elles sont désignées encore, comme nous l'avons dit, sous le

nom de pseudo-lipomes (Grawitz), ou d'hypernéphromes (Birch-Hirschfeld). Ce sont des tumeurs de volume assez notable, occupant généralement l'un ou l'autre des pôles du



Fig. 81
Hypernéphrome ou pseudo-lipome du rein (d'après Hoche).

rein ; unilatérales le plus souvent et d'aspect lobulé elles sont de consistance molle et friable (fig. 81).

Au point de vue microscopique, les hypernéphromes présentent des caractères assez particuliers : ils sont constitués par une trame conjonctivo-vasculaire, aréolaire. D'un centre conjonctif renfermant de gros vaisseaux, par-

tent en s'irradiant des travées de tout ordre, délimitant des lobules et des alvéoles. Ces fibres aboutissent périphériquement à une capsule fibreuse entourant toute la tumeur. Dans les mailles de ce réseau connectif se trouvent enchâssées des cellules claires, souvent volumineuses, à un ou deux noyaux et chargées d'enclaves graisseuses (fig. 82). Leur ressemblance est parfois très grande avec les éléments de la couche corticale de la surrénale.



Fig. 82.

Coupe de la tumeur représentée dans la figure précédente.
On voit les fins tractus conjonctifs délimitant des alvéoles ou des espaces allongés remplis de cellules épithéliales claires (d'après Hoche).

Des tumeurs ayant une structure analogue ont été retrouvées en divers points de l'organisme. On en a signalé la présence au voisinage même du rein et de la surrénale, développées dans le tissu cellulaire rétro-péritonéal. A ce premier groupe appartiennent les observations de Chiari (1885), de Weiss (1898), de Gobell (1902). Dans un cas rapporté par Pepere (1902), la tumeur s'était développée dans l'intimité même du parenchyme hépatique.

Plus nombreux et plus intéressants sont les faits dans lesquels la néoplasie a pris naissance dans la région

pelvienne, au voisinage direct ou à l'intérieur des glandes génitales. C'est surtout chez la femme que de pareilles constatations ont été faites et, à tous les âges peut-on dire, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Les principales observations publiées à ce sujet sont dues à Weiss (1898), Peham (1899), Pick (1901), Scudder (1907), Gaudier (1908), Alamartine et Maurizot (1912). Ces différentes tumeurs présentent une structure comparable à celle des hypernéphromes du rein ; comme eux elles sont susceptibles de généralisation et provoquent chez les sujets qui en sont porteurs une cachexie parfois rapide, indice de leur malignité.

L'aspect, la structure, l'évolution de ces néoplasies ont permis de les rattacher comme les hypernéphromes du rein au développement pathologique de germes cortico-surrénaux aberrants. Leur fréquence au voisinage de la zone génitale est d'ailleurs bien en accord avec cette conception, puisque l'embryologie et l'anatomie nous ont montré la localisation toute particulière de ces germes surrénaux au voisinage immédiat des glandes sexuelles.

B. Tumeurs du système chromaffine.

Au même titre qu'il existe des tumeurs bien caractérisées, se développant aux dépens du tissu cortico-surrénal, il est des néoplasies qui appartiennent aussi en propre à la substance médullaire. On ne doit pas oublier cependant que la médullaire surrénale ne représente qu'une partie du système chromaffine général et que toutes les portions de ce dernier peuvent, elles aussi, donner naissance à des tumeurs qu'on doit ranger dans une même classe.

Nous croyons indispensable d'aborder cette étude par une description d'ensemble des néoplasies du système chromaffine, nous réservant ensuite de signaler les particularités qu'elles présentent au niveau des divers paraganglions.

Alezais et Peyron, les premiers, ont réussi à bien mettre en évidence l'individualité des tumeurs paraganglionnaires. Avant eux, en effet, les néoplasmes développés aux dépens de ces formations avaient été rangées dans divers groupes de tumeurs de la série conjonctive : sarcomes,

angiosarcomes, endothéliomes, périthéliomes, endopérithéliomes. Bien que plusieurs auteurs n'aient pas entièrement souscrit aux conclusions d'Alezais et Peyron, surtout en ce qui concerne certaines localisations particulières de ces tumeurs, il nous paraît cependant légitime de



Fig. 83.
Paragangliome carotidien (d'après Alezais et Peyron).
Disposition périthéliale des éléments néoplasiques.

répartir en une classe spéciale les néoplasies se développant aux dépens du système chromaffine.

On sait que les paraganglions sont constitués par des cordons cellulaires irrégulièrement ramifiés, entre lesquels, suivant la disposition caractéristique des glandes endocrines, s'interposent des endothéliums vasculaires. Le paragangliome, au début, est caractérisé par l'hyperplasie autour des axes vasculaires des cellules chromaffines qui

gardent longtemps leurs formes et leurs dimensions normales (fig. 83). Mais, cette disposition en cordons périvasculaires se modifie avec l'accroissement de la tumeur. Parfois on note simplement un épaississement localisé du cordon qui fait ainsi fortement saillie dans la lumière du vaisseau ; ailleurs, les cavités vasculaires disparaissent progressivement par accolement des parois endothéliales,



Fig. 84.
Cellules chromaffines de la partie centrale d'un paranganglïome surrénal (d'après Alezais et Peyron). Fixation par le liquide de Müller. *en.*, endothélium ; *c. chr.*, cellules à granulations chromaffines.

et aux cordons épithéliaux se substituent alors des boyaux cellulaires épais, à noyaux foncés et à cytoplasme dense. Les aspects syncitiaux sont fréquents ; en certains points, de volumineux amas chomaffines (fig. 84) circonscrits par des septa conjonctifs donnent à la formation un aspect alvéolaire.

Les éléments dont se compose la tumeur sont des cellules polyédriques, irrégulières, munies de prolongements plus ou moins saillants, qui leur donne parfois une forme

étoilée. Elles renferment, à côté de granulations chromaffines de volume et de colorabilité très variables, des vacuoles de toutes tailles et diverses enclaves cytoplasmiques dont la signification n'est pas précisée. Les noyaux



Fig. 85.
Collerette périvasculaire de cellules épithéliales dans un paragangliome carotidien (d'après Alezais et Peyron).

présentent de grandes différences dans leur chromaticité ; les karyokinèses sont rares, les amitoses abondent dans les zones syncitiales.

Suivant Alezais et Peyron, la tumeur peut, dans certaines circonstances, présenter des tendances évolutives spéciales. Ces auteurs, à ce sujet, distinguent une évolution

périthéliale, une évolution épidermoïde, une évolution parasympathoïde.

Dans des paragangliomes à structure typique, on peut voir des cellules en raquette insérées autour des petits vaisseaux, directement sur l'endothélium ; on a, dans ce

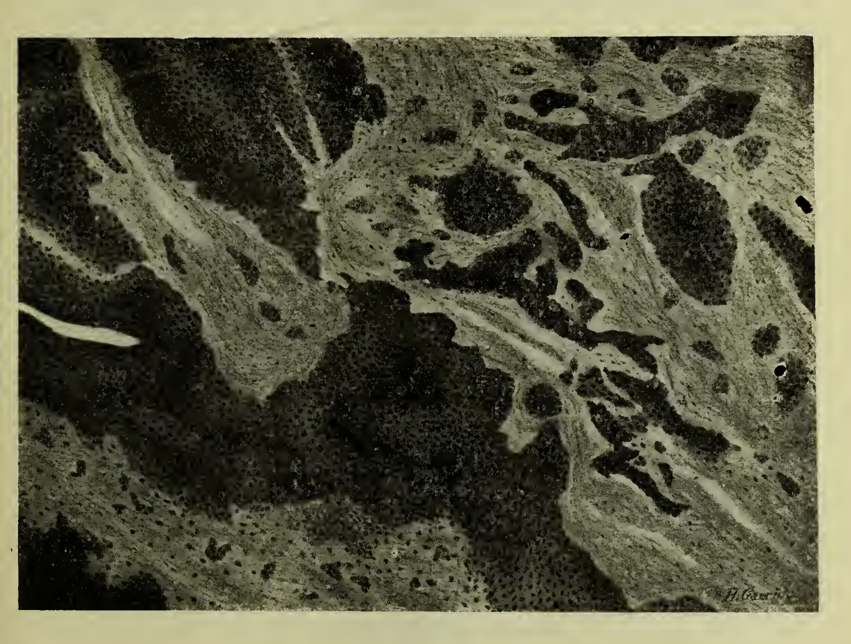


Fig. 86.
Evolution épidermoïde d'un paragangliome carotidien (d'après Alezais et Peyron).
Zone de passage de la disposition périthéliale (partie gauche) aux formations épithéliomateuses tubulées (partie droite de la figure).

cas, des aspects de collerettes périvasculaires qui rappellent le périthéliome et que Ménétrier a figuré et interprété en effet comme caractéristique du périthéliome surrénal (fig. 85).

L'évolution épidermoïde est caractérisée par l'apparition d'amas tubulés ou lobulés avec kératose plus ou moins accentuée succédant aux dispositions périthéliales (fig. 86). On peut trouver de la sorte, et se développant de façon

indéniable aux dépens des cellules du paragangliome, de véritables globes épidermiques (fig. 87).

D'autre part, les paragangliomes offrent, dans certains cas l'aspect des parasympathomes (fig. 88) ; ALEZAIS et PEYRON ont proposé de décrire sous ce terme les tumeurs dérivées des éléments embryonnaires parasympathiques.

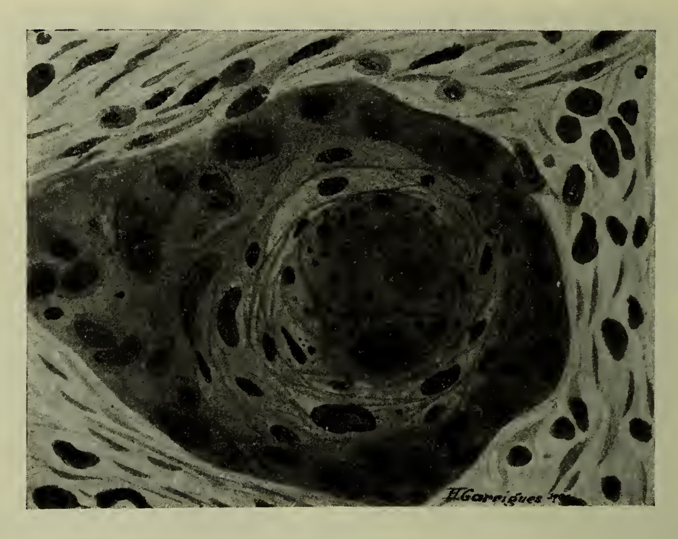


Fig. 87.
Paragangliome carotidien. Un globe épidermique avec grains d'éléidine (d'après ALEZAIS et PEYRON),

par opposition au paragangliome qui représente la prolifération des éléments épithéliaux adultes des organes paraganglionnaires.

1. **Paragangliome surrénal.** — La notion du paragangliome surrénal est une acquisition de date toute récente ; elle est due, comme nous venons de le voir, aux travaux d'ALEZAIS et de PEYRON. Il est difficile, à l'heure actuelle. de se rendre compte de la fréquence de ces tumeurs, étant données la confusion qui existe à leur sujet et les dénominations très diverses sous lesquelles elles ont pu être décrites. Il est vraisemblable qu'on doit leur rapporter bon nombre de faits étiquetés sarcomes, angio-sar-

comes, périthéliomes de la surrénale. Toutefois, Laignel-Lavastine et Aubertin (1908), sous le nom d'adénome médullaire ou médullome de la capsule surrénale ont décrit une tumeur, localisée au tissu chromaffine et composée essentiellement de tissu chromaffinien.

Le paragangliome surrénal semble constituer une néo-



Fig. 88.

Paragangliome carotidien avec aspect de parasympathome (d'après Alezais et Peyron).

Eléments cellulaires à type neuroblastique et à cytoplasme fibrillaire.

plasie à marche lente, dont la transformation maligne serait exceptionnelle. Néanmoins, malgré son accroissement lent et son caractère de bénignité, le paragangliome refoule, atrophie et détruit progressivement la substance corticale. D'après Font (1912), cette tumeur serait nettement adrénalinogène et susceptible ainsi d'entraîner l'adrénalinémie, mais jusqu'ici les constatations positives font défaut, relatives à des troubles ou lésions cardio-vasculaires consécutifs à son développement.

2. **Tumeurs des organes paraganglionnaires.** — a) *Paragangliome carotidien.* — Marchand, en 1892, attira le premier l'attention sur les tumeurs de la glande carotidienne, à l'occasion d'un cas qu'il décrivit comme angio-sarcome alvéolaire. A la même époque, Paltauff signale quatre autres observations de ces néoplasies, qu'il considère comme des périthéliomes. Les faits publiés à l'étranger par Kopfstein (1893-95, deux cas), Malinowsky (1899), von Heinleth (1900), Sinouschine (1901), concordent tous pour attribuer une origine conjonctivo-vasculaire à ces tumeurs (endothéliomes, périthéliomes, endopérithéliomes). La première observation rapportée en France est celle de Reclus et Chevassu (1903) ; à ce sujet, les auteurs font à la théorie de l'origine conjonctivo-vasculaire des tumeurs de la glande carotidienne des réserves très justifiées, mais ne se prononcent pas formellement en faveur de leur nature épithéliale. Puis ce sont de nouveaux cas signalés par Skudder (1903), Leithoff (1904), Gilford Hastings (1904, trois cas), Monckeberg (1905, trois cas), Kauffmann et Ruppaner (1905), Kien et Funke (1906), Gomez (1908), Douglas (1909), Kouznetzoff (1910). Alezais et Peyron (1911), dans leurs recherches sur l'anatomie pathologique générale des paraganglions englobèrent les tumeurs de la glande carotidienne dans le groupe des paragangliomes.

Telles sont les vingt-cinq observations de néoplasies de la glande carotidienne que nous avons pu réunir. Fait remarquable, ces différentes tumeurs, quels que soient les noms par lesquels les auteurs les aient désignées, semblent bien se rapporter à un type unique de néoplasme, et on peut penser qu'il faut y voir, comme pour la médullaire surrénale, une néoformation de nature épithéliale, propre à la glande et comparable en somme au paragangliome surrénal.

Les tumeurs de la glande carotidienne ont une évolution lente et atteignent généralement le volume d'une noix à celle d'un œuf de poule. Elles peuvent récidiver après ablation, mais ne semblent pas avoir tendance à se généraliser ; cependant, dans l'une des observations de Kopfstein, les ganglions voisins étaient envahis par le néoplasme.

b) *Paragangliome abdominal.* — Nous n'avons relevé qu'une observation de tumeur chromaffine de l'organe de Zuckerkandl ; elle est due à Stangl (1902) et atteignait le volume d'une grosse noix.

c) *Paragangliome coccygien.* — Un certains nombre des tumeurs qui se développent au niveau de la région coccygienne peuvent, elles aussi, avoir leur point de départ dans la glande coccygienne de Luschka. Il est possible de les rapprocher des paragangliomes que nous avons précédemment étudiés. De même que pour eux, elles ont été primitivement considérées et décrites comme angio-sarcomes, endothéliomes et périthéliomes.

A l'occasion d'un cas personnel, Curtis et Le Fort (1911) ont repris l'étude des observations publiées jusqu'à ce jour de tumeurs coccygiennes. Il en est quatre dont l'origine est indiscutable, ce sont celles de Kolaczek (1875), Buzzi (1887), Hleb-Koszanska (1904), Melenewski (1909). A celles-ci on peut joindre les faits de Setton Pringle (1907), Connel et Shattock (1909), Alezais et Imbert (1907), Alezais et Peyron (1909) qui semblent bien se rapporter également à des néoplasies de même nature.

Sans être d'une malignité absolue, les tumeurs de la glande coccygienne sont loin d'être bénignes ; elles ont une évolution parfois rapide, surtout chez les jeunes sujets ; la récidive après ablation a été notée mais cependant elles ne paraissent pas avoir grande tendance à se généraliser.

Comme nous venons de le voir, au niveau de la médullaire surrénale et des différents organes paraganglionnaires tels que le corpuscule carotidien et la glande coccygienne de Luschka, peuvent se développer des néoplasies dont la structure présente les plus grandes analogies. Leur aspect histologique les a fait envisager tout d'abord comme des tumeurs à type conjonctivo-vasculaire ; elles reproduisent en effet fréquemment les figures sous lesquelles on est habitué à décrire les angio-sarcomes, les endothéliomes et les périthéliomes. Nous ne saurions nous étendre ici sur les discussions auxquelles a donné lieu dans ces derniers temps, à l'Association française pour l'Etude du Cancer, la question si complexe des périthéliomes.

Nous croyons cependant, avec Roussy et Ameuille, que

le terme de périthéliome ne doit être pris à l'heure actuelle qu'avec une signification purement morphologique, sans rien préjuger de l'origine même des éléments cellulaires de la tumeur. Les aspects périthéliaux peuvent se retrouver, en effet, aussi bien dans les tumeurs épithéliales que dans les tumeurs conjonctives ; et, dans les glandes closes en particulier, la disposition périvasculaire des éléments néoplasiques ne fait que rappeler en l'exagérant la disposition du parenchyme normal. Aussi, étant donné le type structural particulier et presque constant présenté par les tumeurs des organes paraganglionnaires, croyons-nous qu'il est légitime de les considérer comme des néoplasies propres du tissu au sein desquelles elles se développent. En conséquence, y a-t-il lieu de distinguer des tumeurs du système chromaffine, et de leur assigner une place spéciale dans la nomenclature anatomo-pathologique en les désignant du nom de paragangliomes.

Quatrième Partie.

Les syndromes surrénaux

en

Pathologie.

Il est de règle, en Pathologie, d'étudier les symptômes morbides consécutifs aux lésions des divers organes en se guidant sur les altérations anatomiques qu'ils présentent. Cette classification, basée sur l'anatomie-pathologique est, en fait, la plus satisfaisante car elle permet l'exposé le plus simple en même temps que le plus rationnel. C'est elle qui est suivie dans la plupart des Traités.

Une semblable méthode n'est pas, à l'heure actuelle, applicable dans sa totalité à l'étude des manifestations morbides qu'entraînent les affections des capsules surrénales. En effet, il n'est pas possible de rapporter à chaque type de lésion surrénale un tableau clinique qui lui soit propre. Certaines altérations des capsules restent, au point de vue symptomatique, complètement silencieuses et ne sont décelées que par des investigations nécropsiques attentives. De plus, des processus morbides très divers peuvent se traduire par des symptômes identiques. En effet, la nature de la lésion ne joue qu'un rôle pour ainsi dire secondaire ; son évolution et le degré de destruction du parenchyme glandulaire qu'elle entraîne étant, par contre, plus importants. La pathologie est ici encore en concordance absolue avec les données de la physiologie ; celle-ci nous a montré, en effet, que la survie des animaux se trouve, en dernière analyse, directement en rapport avec l'étendue de la destruction qu'on provoque au niveau des capsules.

Si, pendant longtemps, les connaissances relatives à la pathologie de la glande surrénale se résumèrent dans l'étude de la maladie d'Addison, on fut amené cependant peu à

peu à reconnaître, en particulier à la suite des travaux de l'Ecole française, que le syndrome d'ADDISON ne pouvait pas englober tous les symptômes d'origine capsulaire. Sous les noms de formes frustes, formes anormales de la maladie d'ADDISON, d'accidents aigus au cours de cette affection, on décrivit des états pathologiques très différents du syndrome étudié par les premiers observateurs. SERGENT et BERNARD, réunissant un certain nombre de ces faits, établissent les premiers l'existence d'un syndrome d'insuffisance capsulaire non addisonien. Puis, ce sont les travaux de ARNAUD, de MÉNÉTRIER et OPPENHEIM, de NETTER et NATTAN-LARRIER, qui montrent le rôle important joué par les maladies infectieuses dans la production des altérations surrénales. Les recherches expérimentales de OPPENHEIM et LOEPER jointes aux observations rapportées par SERGENT, SICARD, RIBADEAU-DUMAS et BING, BOSSUET, NEBOUX, apportent les preuves de lésions inflammatoires aiguës de la surrénale, pouvant se manifester au cours des états toxi-infectieux par des symptômes d'insuffisance capsulaire plus ou moins caractérisés. Dans ces dernières années, les complications surrénales des maladies infectieuses ont fait l'objet de nouvelles études, tout particulièrement de SERGENT, HUTINEL, COMBY, CASTAIGNE, MARTIN et DARRÉ, GOUGET et DECHAUX, TIXIER et J. TROISIER, LESNÉ, RIBADEAU-DUMAS et HARVIER... Par elles, on a pu expliquer bien des cas d'aggravations subites et même de morts imprévues au cours ou au déclin de la diphtérie, de la scarlatine, etc.

A côté de ces faits qui concernent essentiellement l'insuffisance fonctionnelle des capsules surrénales, on a cru pouvoir établir l'existence d'un ensemble symptomatique lié au contraire à un hyperfonctionnement de ces glandes. C'est surtout à la suite des recherches expérimentales et cliniques de VAQUEZ, de JOSUÉ et de nombre d'autres auteurs, que s'est établie cette notion nouvelle rapportant certains cas d'hypertension et d'athérome artériels à un état d'hyperplasie surrénale.

Il y a donc lieu, aujourd'hui, d'étudier successivement, en ce qui concerne la Pathologie Générale des Surrénales, deux groupes de faits, dont les uns constituent les syndromes d'insuffisance, tandis que les autres doivent être rapportés à l'hyperfonctionnement : à l'hyposurrénalisme, on peut opposer, en effet, l'hypersurrénalisme.

Enfin, les recherches de physiologie et de pathologie expérimentales nous ont montré les rapports unissant les surrénales aux autres glandes à sécrétion interne et le rôle qu'elles jouent avec ces dernières dans la nutrition générale. Il convient donc de rechercher la part qui revient aux capsules dans la genèse des syndromes entraînés par les lésions pluriglandulaires, et d'étudier en particulier certains états dystrophiques constatés en coexistence avec des altérations, soit hypertrophiantes, soit atrophiantes, de l'appareil surrénal tout entier, glandes principales et systèmes accessoires.

CHAPITRE I.

Les syndromes surrénaux.

Sommaire. — Classification des syndromes surrénaux : syndromes d'insuffisance et syndromes d'hyperactivité surrénale. — I. Syndromes d'insuffisance surrénale. Etiologie générale. Séméiologie : troubles circulatoires, digestifs, nerveux, généraux. Formes cliniques : insuffisance lente et insuffisance aiguë. 1. Syndromes d'insuffisance surrénale lente : *a*) Forme addisonienne ; *b*) Forme d'insuffisance pure. 2. Syndromes d'insuffisance surrénale aiguë : *a*) Syndromes subaigus ; *b*) Syndromes aigus ; *c*) Syndromes suraigus ; la mort subite. — Physiologie pathologique des syndromes d'insuffisance surrénale. — II. Les syndromes d'hyperactivité surrénale. Bases anatomiques, physiologiques et cliniques du syndrome. — Le syndrome surréno-vasculaire. — Physiologie pathologique et discussion.

Il y a lieu d'envisager, dans une étude d'ensemble, les différentes modalités symptomatiques sous lesquelles les lésions capsulaires que nous avons précédemment décrites peuvent se traduire en pathologie. En effet, quelles que soient les altérations présentées par les surrénales, on peut grouper en deux catégories les symptômes, suivant qu'ils sont en rapport avec des affections dégénératives, atrophiantes ; ou, au contraire, hyperplastiques de ces glandes. Nous sommes conduits, de la sorte, à étudier successivement les syndromes d'insuffisance surrénale, et les manifestations liées à l'hyperfonctionnement des capsules.

I. LES SYNDROMES D'INSUFFISANCE SURRÉNALE.

Les syndromes d'insuffisance capsulaire relèvent directement de la suppression de la fonction surrénale : la démonstration la plus frappante qui puisse en être donnée est fournie par l'expérimentation et nous avons vu, à ce sujet, que la destruction totale de l'appareil surrénal

entraîne à sa suite des troubles rapidement mortels, identiques à ceux que l'on peut retrouver en clinique, en particulier au cours de l'insuffisance aiguë. Chez l'homme, l'apparition des symptômes d'insuffisance capsulaire est liée aussi aux lésions profondément dégénératives de la glande, entraînant l'abolition de sa fonction sécrétoire. A ce sujet, les affections les plus diverses peuvent être incriminées : c'est ainsi qu'on peut invoquer tour à tour, le traumatisme, les infections, les intoxications, les néoplasies capsulaires. Mais, un fait important est à retenir, c'est qu'à chaque lésion spécifique ne répond pas un type clinique déterminé, toujours identique. L'apparition et les formes symptomatiques de l'insuffisance surrénale sont conditionnées, en effet, par le degré de la destruction glandulaire et l'évolution plus ou moins rapide des processus dégénératifs.

Après avoir étudié successivement les principaux symptômes par lesquels se caractérise, chez l'homme, l'insuffisance capsulaire, nous envisagerons les différentes formes cliniques sous lesquelles il est possible de les grouper.

Séméiologie générale de l'insuffisance surrénale.

L'anatomie et la physiologie nous ont montré les relations étroites qui unissent la surrénale au système nerveux sympathique : on ne doit donc pas s'étonner qu'au cours des altérations du parenchyme de la glande, on puisse observer non seulement les signes de l'insuffisance capsulaire proprement dite, mais également les manifestations qui traduisent la participation possible du système sympathique aux processus morbides.

On peut grouper, avec Sergent et Bernard, en quatre catégories, les symptômes qui relèvent directement de la diminution ou de la suppression de la fonction surrénale : troubles cardio-vasculaires, troubles digestifs, troubles nerveux, troubles généraux.

a) **Troubles circulatoires.** — Il est bien connu qu'au cours des lésions des surrénales, qu'elles soient aiguës ou chroniques, on observe souvent, sinon toujours, des troubles vasculaires importants caractérisés par une fai-

blesse marquée du pouls, avec hypotension artérielle considérable, et des modifications du rythme cardiaque.

La pression artérielle, mesurée au sphygmomanomètre, peut s'abaisser à des chiffres extrêmement faibles, 9, 8, 7 cm. Hg au Potain ; au Pachon, la pression systolique est basse (10-12 cm. Hg.), de même que la pression diastolique dont la valeur peut être même presque annihilée (3-4 cm. Hg.). Cette hypotension est l'expression clinique la plus nette de la diminution de la fonction toni-vasculaire des surrénales. Elle rend compte de tous les troubles circulatoires observés : pouls petit, faible, dépressible, ondulant, parfois intermittent et surtout particulièrement instable. On a signalé, dans quelques observations, le ralentissement du pouls, mais, en général, on note beaucoup plus tôt une tachycardie plus ou moins considérable, variant de 100 à 120 pulsations par minute. Dans certains cas, se produisent de véritables crises de tachycardie paroxystique, comme en a signalées CHAUFFARD.

Le plus souvent, le cœur est régulier dans ses battements, mais dans l'insuffisance aiguë, surtout au cours des états toxi-infectieux, et dans les dernières périodes de l'insuffisance chronique, l'arythmie peut faire son apparition, devenir dans certains cas extrême et aboutir à la syncope.

Les malades accusent souvent une sensation de froid, parfois très marquée : ce fait se trouve en rapport avec l'existence de troubles vaso-moteurs auxquels on peut rattacher la tendance au collapsus, aux lipothymies, particulièrement lorsque le sujet passe de la position couchée à la position assise; la syncope et la mort subite sont extrêmement fréquentes. L'apparition de ces accidents s'explique bien par l'importance des perturbations présentées par l'appareil cardio-vasculaire.

Aux phénomènes vaso-moteurs, on peut rattacher la cyanose, surtout localisée aux extrémités, et le signe décrit par SERGENT sous le nom de ligne blanche surrénale. La ligne blanche surrénale est, en quelque sorte, l'inverse de la raie rouge méningitique ; pour la provoquer, il suffit, suivant les indications de SERGENT, de frotter légèrement la peau de l'abdomen avec un objet mousse, la pulpe du doigt par exemple, sans exercer une pression trop forte. Au bout de quelques instants, on voit apparaître sur le

trajet suivi par le doigt une raie blanche assez large qui va s'accentuant de plus en plus, demeure ensuite stationnaire, parfois trois à quatre minutes, et s'efface peu à peu. Placée par Sergent à la base de l'insuffisance surrénale et constituant pour lui le troisième élément d'une triade comprenant l'asthénie et l'hypotension artérielle, la ligne blanche a subi, dans ces dernières années, quelques critiques, en particulier de la part de divers auteurs et surtout de Bernard.

Sans vouloir entrer dans les discussions auxquelles a donné naissance ce symptôme, nous dirons cependant que, recherché par nous pendant plusieurs années au cours d'affections diverses et de l'insuffisance surrénale, et étudié parallèlement avec la pression artérielle, nous avons pu arriver aux conclusions suivantes. La ligne blanche peut s'observer en dehors de toute affection capsulaire, et chez des malades à l'autopsie desquels on a pu vérifier l'intégrité absolue des surrénales. D'autre part, elle ne se manifeste pas de façon absolument constante au cours de l'insuffisance surrénale ; cependant sa fréquence relative dans ce dernier cas, engage à lui assigner une place parmi les signes qui traduisent l'altération des capsules. Si son apparition, à elle seule, ne permet pas, à notre avis, d'entraîner le diagnostic, son association à d'autres manifestations de l'insuffisance capsulaire lui donne une valeur réelle.

Bien que n'ayant aucun caractère particulier et ne présentant aucune valeur diagnostique spéciale, l'examen du sang montre des modifications que nous devons signaler et qui sont d'ailleurs assez variables suivant les auteurs. L'hypoglobulie a été signalée par Neumann, Hayem, Gouget, Tschirkoff, Bezançon et Labbé, Sergent et Bernard, Thomson, Laignel-Lavastine. L'anémie est plus ou moins intense, mais il s'agit en général d'une diminution moyenne du nombre des globules rouges qui ne s'abaissent guère au-dessous de 3 millions. En opposition avec les faits précédents, on doit signaler que Landouzy et Labbé ont observé un chiffre normal d'hématies dans un cas d'insuffisance aiguë. L'hyperglobulie a été notée par Neumann, Loeper et Crouzon, et récemment Austoni : le chiffre des hématies peut atteindre ici jusqu'à 7 millions. Le taux de l'hémoglobine est également diversement apprécié ; diminué pour Variot, normal pour Erb ; il reste assez considérable,

même à une période avancée, pour Tscherkoff. On ne possède aucun renseignement précis sur la formule leucocytaire.

Ces différentes recherches sur le sang ont été pratiquées surtout chez des addisoniens ; la grande variabilité des résultats peut s'expliquer par l'intervention de facteurs divers qui, chez de tels malades, le plus souvent tuberculeux, modifient pour leur propre compte l'état hématologique.

b) **Troubles digestifs.** — Dans l'insuffisance surrénale, les troubles digestifs ne manquent pour ainsi dire jamais ; ils représentent l'un des principaux éléments du syndrome habituel de la maladie d'Addison classique. L'appétit diminue peu à peu, l'anorexie s'accentue davantage ensuite, évoluant parallèlement à l'asthénie. En même temps, apparaissent des vomissements, d'abord matutinaux et muqueux, à la façon des pituites, puis bientôt alimentaires, survenant à l'improviste à la suite des repas. Fait important à retenir, ils se présentent souvent avec le caractère des vomissements dits nerveux, se produisant sans effort, et sans phénomènes prémonitoires.

La fréquence des vomissements est particulière chez les enfants, car Dézirot les a rencontrés dans 58 °/₀ des cas. La constipation est habituelle ; la diarrhée n'apparaît généralement que dans les formes aiguës ou à une période avancée des formes lentes.

Ces différents troubles digestifs n'ont, par eux-mêmes, aucun intérêt particulier ; il n'en est plus ainsi dans certains cas, où leur intensité attire sur eux l'attention d'une manière toute spéciale. Les vomissements, par leur fréquence, par leur caractère incoercible, la diarrhée par son abondance et par les manifestations péritonéales qui l'accompagnent, contribuent à mettre au premier plan ces manifestations digestives. C'est ainsi que dans le syndrome d'insuffisance surrénale aiguë se déroulent des accidents dont l'intensité fait penser à des attaques cholériformes, à une intoxication grave, ou même à l'installation d'une péritonite par perforation. Dans certains cas, enfin, la fréquence et l'abondance des vomissements, quelquefois véritablement porracés, coïncidant avec une constipation opiniâtre, avec des douleurs abdominales violentes et un météorisme très prononcé, ont pu faire penser à l'existence d'une occlusion

intestinale, diagnostic erroné entraînant une intervention chirurgicale.

c) **Troubles nerveux.** — Les troubles nerveux occupent une place toute spéciale dans la symptomatologie de l'insuffisance capsulaire. Ils se manifestent sous des formes extrêmement variées dont la plus fréquente, la plus banale, mais peut-on dire aussi la plus importante, est l'asthénie.

Les lésions chroniques entraînent à leur suite le développement progressif d'une lassitude extrême qui aboutit au bout d'un certain temps à la prostration et à l'apathie complète. Les malades redoutent le moindre effort, qu'ils sont du reste impuissants à fournir, et perdent peu à peu toute activité physique et morale. Cette asthénie est un trouble absolument identique à celui que nous avons signalé chez les animaux décapsulés. Elle s'accompagne d'une diminution notable de la force musculaire et, à un stade où elle n'est pas à première vue très manifeste, elle peut être décelée par l'utilisation de la méthode ergographique. Abelous et Langlois ont montré, en effet, que chez les addisoniens comme chez les animaux décapsulés, les courbes ergographiques présentent des caractères comparables, et sont caractérisées par la faible amplitude des contractions musculaires, qui, très rapidement, quelquefois brusquement, s'affaiblissent, démontrant ainsi l'impossibilité d'un effort efficace et soutenu.

D'autre part, cette asthénie progressive qui caractérise les syndromes à évolution lente, trouve son équivalent symptomatique dans l'abattement et la dépression rapide observés au cours des formes aiguës de l'insuffisance capsulaire.

Les paralysies sont rarement constatées chez l'homme, bien qu'elles se manifestent assez fréquemment chez l'animal après surrénalectomie. Sergent a signalé la paralysie de la musculature interne de l'œil. Landouzy, Tinel et Gastinel ont rapporté récemment une observation de paralysie transitoire du type myasthénique au cours d'un syndrome surrénal chez un tuberculeux.

Les douleurs, localisées ou diffuses, sont fréquemment constatées. Elles ont un intérêt particulier lorsqu'elles siègent dans la région lombaire ; on les observe également à l'épigastre et dans les hypochondres ; Martineau a

signalé leur localisation en un point répondant à l'extrémité de la douzième côte. Ces douleurs, continues ou paroxystiques, parfois très faibles au cours de la maladie d'Addison, peuvent être au contraire vives et même atroces dans les cas d'insuffisance aiguë.

Dans leur étude relative aux symptômes des lésions capsulaires, Sergent et Bernard envisagent la mélanodermie avec les manifestations d'ordre nerveux. Pour eux, comme pour la plupart des auteurs, la mélanodermie nécessite, pour sa production, l'intervention d'un élément pathogénique surajouté à la suppression de la fonction capsulaire. Elle paraît en rapport avec des lésions concomitantes des plexus sympathiques voisins, et serait l'indice de l'extension des lésions à la zone péricapsulaire.

Dans son aspect le plus typique, la mélanodermie ou pigmentation bronzée, est caractérisée par une coloration brunâtre de tout le tégument externe ; elle s'étend également sous forme de taches ou de placards de teinte ardoisée, aux muqueuses, à la face interne des joues, des lèvres, sur la langue, la voûte palatine, la muqueuse du gland, les petites lèvres et le vagin.

La mélanodermie n'atteint que progressivement une telle intensité, et, à son début, elle peut souvent passer inaperçue, ne se traduisant que par la présence de quelques macules brunâtres disséminées à la surface du corps. Elle apparaît tout d'abord dans les régions qui sont normalement pigmentées, surtout au niveau des mamelons et des organes génitaux ; elle se manifeste également sur les parties découvertes des téguments, et dans les régions du corps exposées à des frottements ou à des irritations répétées. Jacquet et Trémolières ont bien mis en évidence cette curieuse particularité, en montrant que l'application de simples sinapismes était capable de déterminer l'apparition d'une mélanodermie encore latente. Cette pigmentation anormale de la peau constituant une des caractéristiques de la maladie d'Addison, sera plus longuement envisagée au cours de l'étude détaillée de ce syndrome.

Dans un certain nombre d'observations on trouve mentionnée la prédominance de symptômes tels que la céphalée, le délire, l'agitation, les convulsions, les crises apoplectiformes, et même le coma. Ceux-ci prouvent que, dans certaines conditions, l'insuffisance surrénale peut se

compliquer de manifestations encéphalopatiques comparables à celles que l'on voit s'installer dans les intoxications exogènes et endogènes.

Cette encéphalopathie surrénale, particulièrement bien étudiée par Sergent, peut être chronique, subaiguë ou aiguë. Dans ses formes chronique et subaiguë, tout d'abord décrites par Klippel, puis par Laignel-Lavastine, Juquelier, Vigouroux et Delmas, Sergent, elle est caractérisée par un état de somnolence, accompagné de cauchemars, de subdélire ; parfois les fonctions cérébrales sont plus compromises, entraînant une véritable dépression mélancolique. Comme l'a dit Sergent, ces symptômes ne sont que l'exagération de l'asthénie générale et de la dépression profonde que présentent les malades atteints d'insuffisance surrénale.

L'encéphalopathie surrénale aiguë se caractérise par la céphalée, parfois très violente, accompagnée de manifestations cérébrales ou méningées diverses qui, suivant le cas, se traduisent par des convulsions, par le délire ou d'autres fois, au contraire, par une prostration profonde, aboutissant plus ou moins rapidement au coma et à la mort.

d) **Troubles généraux.** — A côté des symptômes précédents qui, par leur importance, se placent en première ligne, il est un certain nombre de troubles généraux qui se manifestent surtout dans les cas où la maladie évolue lentement.

La température peut être normale ; mais on a noté assez fréquemment l'hypothermie, qui est pour ainsi dire de règle dans la cachexie addisonienne. L'insuffisance surrénale, en elle-même, paraît d'ailleurs capable d'entraîner l'abaissement de la température, comme on peut l'observer après surrénalectomie double chez l'animal : au cours des toxi-infections, en clinique, on a vu également la chute brusque de la température coïncider avec l'apparition des symptômes caractéristiques de l'insuffisance surrénale.

L'insuffisance chronique est déjà caractérisée, en général, par un notable ralentissement des échanges, qui se traduit cliniquement par l'amaigrissement progressif des sujets. Celui-ci, par ses progrès, aboutit finalement à un véritable état cachectique. Mais on conçoit que nous n'insistions pas sur ces derniers symptômes qui, en eux-mêmes, n'ont

rien de caractéristique, et ne s'observent que dans les formes à évolution lente de l'insuffisance capsulaire.

Ces différents symptômes, qui traduisent la diminution ou la suppression de la fonction capsulaire, par leur association et leurs groupements divers et par la prédominance remarquable de certains d'entre eux, donnent naissance à des formes cliniques extrêmement nombreuses dont l'étude est de première importance. Nous envisagerons la constitution et les variétés de chacune d'entre elles soit au cours de l'établissement lent et progressif de l'insuffisance surrénale, soit au contraire dans les cas où celle-ci, évoluant rapidement, détermine l'apparition de syndromes subaigus, aigus et même suraigus.

1. Syndromes d'insuffisance surrénale lente.

Pendant longtemps, tous les syndromes surrénaux ont été confondus dans une description unique, la maladie d'Addison. On s'est rendu compte, à la suite des travaux de Sergent et Bernard, que le syndrome addisonien ne constituait, pour ainsi dire, qu'une forme clinique de l'insuffisance surrénale chronique, et qu'à côté de lui on pouvait décrire une série de manifestations symptomatiques s'en différenciant essentiellement par l'absence de mélanodermie. On doit donc aujourd'hui, dans l'étude des syndromes d'insuffisance surrénale chronique, envisager successivement les formes addisoniennes et les formes non addisoniennes ou amélanodermiques.

a) **Syndrome addisonien.** — A l'heure actuelle, ce qui doit caractériser cliniquement et nosographiquement le syndrome addisonien, c'est l'existence de la mélanodermie. Il importe peu, du reste, que l'on attribue, avec les uns, aux lésions sympathiques ou, avec les autres, aux altérations surrénales elles-mêmes, l'origine de la pigmentation anormale de la peau : le fait essentiel, en effet, c'est l'association aux signes de l'insuffisance capsulaire de cette pigmentation car, comme l'ont écrit Sergent et Bernard, « sans mélanodermie, pas de maladie bronzée ».

On conçoit qu'en raison de cette coloration anormale des téguments, le syndrome addisonien de l'insuffisance surrénale chronique ait, de tout temps, attiré plus particulière-

ment l'attention et qu'il ait pu, pour cette raison, en être considéré comme la forme la plus fréquente.

A côté de la pigmentation qui peut, du reste, présenter suivant les cas de grandes variations d'intensité, les symptômes associés sont ceux que nous avons étudiés précédemment: l'asthénie, les troubles digestifs, les douleurs, l'hypotension artérielle viennent compléter le tableau clinique. Suivant la prédominance de l'un ou l'autre de ces symptômes, on a pu distinguer : des formes douloureuses, asthéniques, gastro-intestinales, mélanodermiques, du syndrome addisonien.

L'évolution est lente, progressive ; on a signalé des périodes de rémission plus ou moins longues, mais en général et en l'absence de toute complication intercurrente, la durée totale de l'affection est, en moyenne, de une à trois années. La mort peut être la conséquence de la cachexie, le malade succombant alors dans le marasme, ou elle survient brusquement, déterminée par une insuffisance surrénale aiguë.

En dehors du syndrome addisonien nettement caractérisé dont nous venons de faire la description, il faut parler des formes frustes assez fréquentes. A ce sujet, les recherches de Guermonprez, Lafitte et Moncany, Laignel-Lavastine, Boinet, ont fait connaître l'existence d'une variété de syndrome addisonien presque uniquement caractérisée par la mélanodermie, et dans lesquels les douleurs et l'asthénie manquent complètement ou sont fortement atténuées. Cette forme mélanodermique du syndrome d'Addison a une évolution en général très lente, puisqu'il existe des cas dans lesquels cette mélanodermie a duré jusqu'à vingt ans sans se compliquer d'aucun autre phénomène.

Boinet a particulièrement insisté sur des formes atténuées du syndrome d'Addison, qu'il groupe sous le nom d'addisonisme. Dans ces cas, la mélanodermie est moins accentuée, les taches pigmentaires des muqueuses moins nombreuses et moins foncées. Ces manifestations qui se rencontrent épisodiquement surtout chez les tuberculeux cavitaires, correspondent à des lésions où l'on n'observe qu'une destruction partielle du tissu capsulaire.

b) **Syndrome d'insuffisance surrénale chronique pure.** — Addison et Martineau avaient déjà signalé l'exis-

tence de types amélanodermiques du syndrome d'Addison. Décrits ensuite par Lancereaux, Senhouse-Kirkes, Bressy, Marie, Carpentier et surtout Dieulafoy, on les a fait rentrer souvent dans la catégorie des formes frustes de la maladie d'Addison. Mais c'est là une interprétation défectueuse, qui donne une idée inexacte de la signification nosographique de ces termes.

On observe, dans ces cas, de l'amaigrissement, des troubles digestifs associés à des douleurs lombaires, de l'asthénie ; les autres symptômes d'insuffisance capsulaire, troubles circulatoires, hypotension, s'observent également. La mort survient tantôt lentement, par cachexie, tantôt rapidement ou subitement. L'évolution est chronique, dure de six mois à un an, mais est quelquefois beaucoup plus rapide.

En somme, la pigmentation mise à part, on retrouve ici toute la symptomalogie et toutes les variétés évolutives de la maladie d'Addison.

Dans ces cas, le diagnostic est particulièrement délicat puisque la mélanodermie, qui attire en général l'attention, fait ici entièrement défaut. Cependant l'asthénie, l'hypotension artérielle, la ligne blanche de Sergent, l'anorexie, les vomissements et l'amaigrissement progressif constituent un ensemble de symptômes qui permet de distinguer cette forme d'insuffisance surrénale d'autres états anémiques ou cachectiques : anémie pernicieuse, leucémie, tuberculose pulmonaire, cancer latent. Il y aura lieu, en particulier, de distinguer ce syndrome de la neurasthénie, avec laquelle il offre des symptômes communs ; d'ailleurs, Sergent et Ribadeau-Dumas, Schneider ont montré que certains états neurasthéniques pouvaient être conditionnés par une insuffisance partielle et à évolution lente des glandes surrénales. On a signalé également des formes encéphalopathiques. forme psychasthénique ou dépressive mélancolique (Laignel-Lavastine).

2. Syndromes d'insuffisance surrénale aiguë.

La destruction massive et rapide des surrénales se traduit par des manifestations symptomatiques dont l'allure clinique diffère essentiellement de celles que nous venons d'envisager. Là encore ce sont les signes généraux de l'insuffisance surrénale qui apparaissent mais, leur inten-

sité particulière, les groupements qu'ils présentent, contribuent déjà à les distinguer et permettent de les ranger en syndromes qu'il est possible de classer d'après leur rapidité d'évolution.

Les formes cliniques extrêmement nombreuses sous lesquelles ils se présentent et qui s'éloignent beaucoup de la symptomatologie addisonienne que l'on croyait seule caractéristique de l'insuffisance surrénale, ont contribué à les faire longtemps méconnaître. Mais aujourd'hui, surtout a la suite des travaux consacrés à ce sujet depuis 1899 par SERGENT et BERNARD, ils ont une place importante en clinique et leur connaissance est devenue pour ainsi dire classique.

Ces divers syndromes peuvent apparaître comme la première manifestation de l'insuffisance surrénale, soit chez des sujets qui semblaient jusque là bien portants, soit au contraire au cours ou au déclin d'états toxi-infectieux divers.

Mais, à côté de ces faits d'insuffisance surrénale d'emblée, il ne faut pas oublier que les syndromes aigus se manifestent fréquemment, à titre de complication terminale, dans l'insuffisance surrénale chronique, à forme pure ou addisonienne. Dans tous ces cas, l'absence de pigmentation montre qu'il s'agit de syndromes d'insuffisance surrénale pure.

a) **Syndromes subaigus**. — Cette forme de l'insuffisance capsulaire établit une transition entre les syndromes chroniques, à évolution lente, et les syndromes aigus. Entre ces deux extrêmes il est toute une série d'intermédiaires que l'on ne peut, par conséquent, individualiser que d'une manière un peu artificielle.

C'est l'évolution même qui règle le caractère du syndrome ; la maladie, en effet, au lieu de durer plusieurs années, évolue en quelques semaines ou tout au plus en quelques mois. Les symptômes relevés sont, là encore, les vomissements, la diarrhée cholériforme, l'asthénie progressive, l'amaigrissement profond, tous signes de l'insuffisance capsulaire.

Ce syndrome subaigu ne constitue, en somme, qu'une forme aggravée et accélérée de l'insuffisance lente dont il reproduit les manifestations principales. Il se différencie, par contre, entièrement de l'insuffisance aiguë qui éclate

brusquement et que caractérise, comme on va le voir, un polymorphisme symptomatique remarquable.

b) **Syndromes aigus.** — Lorsqu'ils apparaissent d'emblée chez un sujet jusque là bien portant, les syndromes aigus surprennent et déroutent. Ils sont l'expression clinique d'une destruction brutale du parenchyme capsulaire ; la lésion peut se produire dans une capsule jusque là intacte ; d'autres fois celle-ci peut être altérée déjà par un processus morbide antérieur, resté latent, grâce à l'intégrité d'une portion glandulaire juste suffisante pour maintenir l'équilibre fonctionnel. Les signes d'insuffisance surrénale aiguë peuvent ainsi survenir chez des sujets ne présentant aucune tare morbide apparente ; ils se montrent souvent aussi au cours de divers états toxi-infectieux ; on les voit enfin apparaître à titre de complication terminale dans l'insuffisance capsulaire chronique.

Ce syndrome est observé à tout âge, mais il se manifeste avec une certaine fréquence entre 20 et 30 ans ; on l'a ainsi assez souvent noté dans le milieu militaire, dans des cas de mort subite ou très rapide dont la cause exacte ne paraissait pas nette tout d'abord (Costa, Guichard, Mendy et Lannes, Dehore, Vandeuvre, Chamezoy, Blanc et Xambeu).

C'est dans ces faits de déficience surrénale aiguë que l'on peut retrouver, le plus nettement, la symptomatologie et l'évolution même de l'insuffisance créée chez l'animal par la double surrénalectomie. Les caractères essentiels de ce syndrome aigu sont, en effet, ceux d'une véritable intoxication qui emporte le malade dans un laps de temps très court, ne dépassant pas quelques jours.

Les accidents sont marqués la plupart du temps, au début, par des douleurs lombaires et abdominales parfois intolérables, s'accompagnant de vomissements incoercibles, avec ou sans diarrhée. La peau se couvre de sueurs froides, l'hypothermie s'accentue, la tension artérielle est basse, le pouls rapide et arythmique. Le malade peut tomber enfin dans le collapsus ou dans le coma. C'est ce syndrome que Sergent et Bernard ont, les premiers, individualisé et qui, au premier abord, fait penser généralement à un empoisonnement.

Toutefois, il faut reconnaître que ce syndrome aigu est susceptible de se présenter, suivant les cas, sous les formes

les plus diverses ; et, à ce sujet, on peut établir un certain nombre de formes cliniques basées sur la prédominance des symptômes présentés par tel ou tel appareil.

L'intensité des troubles digestifs, l'abondance des vomissements et des selles diarrhéiques, les caractères particuliers de ces dernières, enfin l'aspect général des malades rappellent quelquefois la symptomatologie du choléra (*forme cholérique*).

Dans certains cas, les douleurs abdominales intenses, la sensibilité particulière du ventre à la palpation, l'apparition de vomissements bilieux, abondants, ont pu faire croire au développement d'une péritonite. C'est Ebstein qui décrivit pour la première fois ce syndrome *pseudo-péritonique* de l'insuffisance surrénale. Depuis, on a signalé de nombreux faits où la réaction péritonéale a pu simuler la péritonite par perforation, la crise appendiculaire, l'occlusion intestinale. Récemment, Josué, puis Chauvet, ont rapporté l'observation de malades atteints de fièvre typhoïde qui présentèrent les symptômes classiques d'une perforation intestinale semblant nettement en rapport avec une insuffisance surrénale aiguë.

Nattan-Larrier, en réunissant un fait personnel et deux autres empruntés à Ebstein, a décrit une *forme pseudo-appendiculaire*. A ce sujet, on doit également signaler une observation particulièrement typique de Ewald : Un jeune garçon ayant tous les signes d'une perforation appendiculaire succombe et, à l'autopsie, on trouve l'appendice absolument normal, il n'y a aucun signe de péritonite, mais, par contre, les capsules surrénales sont remplacées par deux grosses masses caséeuses.

Brodnitz, Borelius, ont constaté chez deux malades les signes les plus nets de l'*occlusion intestinale* : crises douloureuses abdominales, météorisme, vomissements bilieux et porracés, constipation opiniâtre. Une laparotomie prouva qu'il n'existait aucun obstacle mécanique sur le trajet de l'intestin. La mort survint au cinquième jour et à l'autopsie on découvrit de volumineux hématomes des deux capsules. C'est donc à ces lésions qu'il fallait attribuer les symptômes observés ; d'après les auteurs, le spasme de l'intestin, manifeste dans ces deux cas, engagerait à penser que la contracture intestinale post-opératoire relève souvent de cette même origine.

Dans d'autres faits, ce sont les phénomènes nerveux qui dominent la scène : on a pu ainsi décrire des formes convulsives, délirantes, apoplectiformes, comateuses et pseudo-méningitiques.

Les *formes convulsives* se rencontrent surtout chez les nourrissons, à l'autopsie desquels on a trouvé de volumineux hématomes capsulaires. Les observations de Talbot, Blaker et Bailey, Andrews, se rapportent à des enfants de quelques mois : chez ceux-ci, la fièvre, les vomissements accompagnés de diarrhée, se compliquent rapidement de convulsions et la mort survient. Cette forme convulsive peut simuler, chez l'adulte, le *syndrome myoclonique* (Laignel-Lavastine).

La *forme délirante* n'est qu'une exagération du délire si souvent associé aux manifestations nerveuses de l'insuffisance capsulaire. Elle peut parfois revêtir les allures de la confusion mentale, si bien que Laignel-Lavastine a pu isoler ainsi une *forme confusionnelle.*

Arnaud a décrit un syndrome surrénal *apoplectiforme* dont les traits principaux rappellent l'ictus apoplectique. On l'observe surtout dans le cas de grandes hémorragies capsulaires qui suppriment brusquement la fonction surrénale.

Le coma est l'aboutissant de toutes les formes de l'insuffisance surrénale, mais son apparition brusque, après quelques prodromes nullement caractéristiques, permet de dégager une *forme comateuse.* Sergent a, récemment, rapporté une observation absolument typique à ce point de vue.

Il est des cas dans lesquels l'insuffisance capsulaire peut. enfin, revêtir les allures de la méningite. C'est à ces faits que Sergent, en en présentant la première description en 1903, a donné le nom de *forme méningitique* de l'insuffisance surrénale aiguë, parce que, dit-il, s'ils contiennent dans une mesure différente les éléments fondamentaux du syndrome surrénal aigu, ils sont remarquables par le groupement et la prédominance d'un certain nombre de symptômes qui, a priori, semblent devoir imposer le diagnostic de méningite. En dehors de l'hypotension artérielle, des douleurs épigastriques, des vomissements, de la prostration, de la ligne blanche, on peut noter, en effet, l'attitude caractéristique en chien de fusil, la mydriase, la photo-

phobie, l'hyperesthésie cutanée, la céphalée même. Cependant, l'absence de signe de Kernig, de contracture, l'existence de la ligne blanche et non de la raie méningitique ont permis à Sergent, à Siredey et Tinel d'arriver au véritable diagnostic. De tels faits ont été publiés également par Laignel-Lavastine et plus récemment, à nouveau, par Sergent.

On peut, enfin, réserver le terme de syndrome d'insuffisance surrénale aiguë à *forme cardio-vasculaire* pour certains faits dans lesquels l'intensité des phénomènes circulatoires attire au premier abord l'attention. L'hypotension artérielle considérable, la tachycardie et l'arythmie, le refroidissement et la cyanose des extrémités, les vertiges, même en position couchée, l'anurie presque complète, font penser, chez de tels malades, à une véritable asystolie aiguë. Plusieurs faits observés par nous sont à ce sujet très démonstratifs et c'est là d'ailleurs un syndrome qui, atténué, se manifeste assez souvent, comme nous le verrons, au cours des maladies infectieuses. La mort peut survenir par arrêt brusque du cœur, ou par syncope, à l'occasion du moindre mouvement.

c) **Syndromes suraigus.** – Quelquefois, enfin, l'évolution de l'insuffisance surrénale est si rapide qu'elle donne à peine le temps au médecin d'envisager la possibilité d'un diagnostic exact. En un court laps de temps, un sujet, jusque là bien portant, présente des manifestations banales d'intoxication et succombe. D'autres fois, subitement frappé de coma, avec ou sans convulsions, il meurt en quelques heures, sans que rien dans l'examen des urines, dans l'état du système nerveux ou des viscères ait pu expliquer la mort. A l'autopsie, tous les organes sont reconnus sains, la seule lésion constatée siège au niveau des surrénales : ce sont des hémorragies en particulier (Arnaud), la thrombose des veines capsulaires ou même une dégénérescence totale d'origine tuberculeuse. On peut trouver, dans la littérature médicale, un nombre assez considérable de telles observations (Mattei, Chiari, Laignel-Lavastine, Sergent, etc...). Plusieurs fois, enfin, on a pu constater à l'autopsie d'individus morts subitement des altérations profondes des capsules qui, seules, pouvaient être incriminées dans la genèse de cette issue fatale et rapide.

La *mort subite* peut s'observer chez des sujets paraissant jusque là absolument sains, elle peut constituer le terme d'une insuffisance surrénale chronique ou subaiguë. Enfin, au cours des infections, ou même à leur déclin, alors qu'on considère tout danger écarté et que, rassurant l'entourage des malades, on croit ceux-ci arrivés à la période de convalescence, on peut être surpris par la nouvelle d'une mort subite et imprévue.

Ce sont là des faits qui intéressent, comme nous le verrons, autant le médecin praticien que le médecin légiste.

Physiologie pathologique des syndromes d'insuffisance surrénale. — Les différents tableaux cliniques dont nous venons d'esquisser rapidement la description ne constituent que des manifestations symptomatiques variées par lesquelles

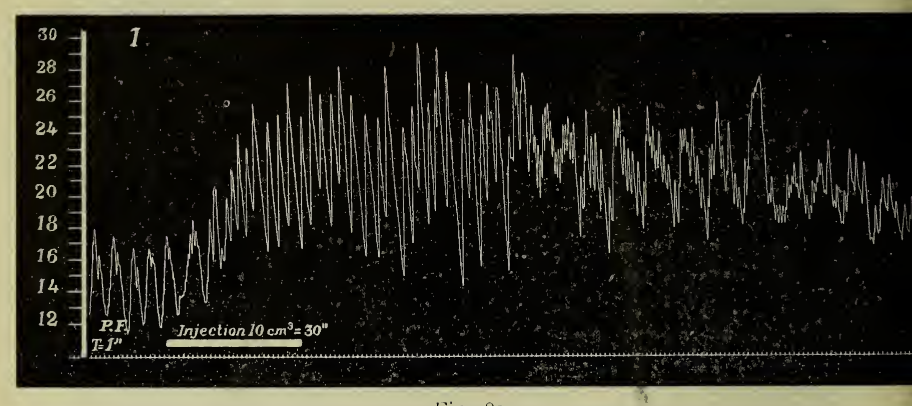


Fig. 89.
Action sur la pression artérielle d'un extrait de surrénale humaine *normale*. (Elévation de pression de 12 cent. de mercure).

peuvent se traduire les lésions capsulaires. Le siège, l'étendue, l'évolution de celles-ci rendent compte des formes nombreuses sous lesquelles se présente à nous l'insuffisance surrénale.

Nous n'envisagerons pas ici, de façon spéciale, la pathogénie du syndrome addisonien, dont l'étude plus complète sera faite ultérieurement. Il ne constitue, en somme, qu'un syndrome d'insuffisance surrénale, auquel se trouve

surajoutée la mélanodermie : c'est seulement au sujet de ce symptôme que peuvent exister des divergences d'opinion suivant que, pour les uns, il reconnaît une irritation des plexus nerveux du sympathique, que pour les autres il est dû directement à la lésion de la surrénale dont la fonction pigmentaire se trouve annihilée.

Les descriptions que nous avons faites de l'insuffisance capsulaire expérimentale rendent compte des faits observés chez l'homme au cours de l'insuffisance pathologique de ces glandes. L'étude physiologique des extraits préparés

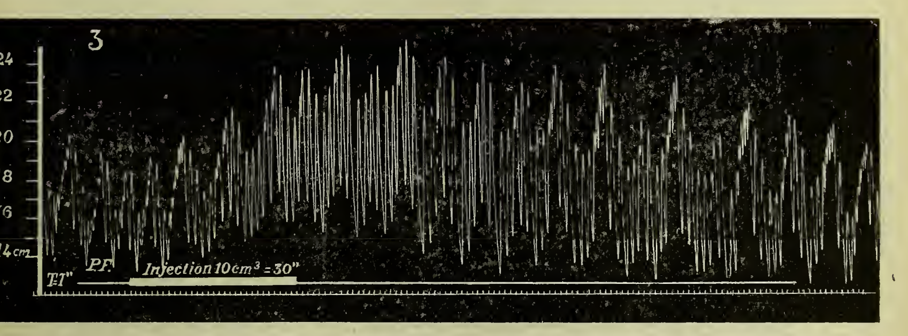


Fig. 90.
Action sur la pression artérielle d'un extrait de surrénale d'un tuberculeux. (Elévation de 5 cent. de mercure).
Diminution notable du pouvoir hypertensif.

avec des capsules de malades ayant succombé après avoir présenté les manifestations caractéristiques de l'insuffisance surrénale est, à ce point de vue, particulièrement démonstrative. Oliver et Schäfer avaient déjà montré qu'un extrait provenant d'une capsule d'addisonien était resté sans effet sur la pression artérielle : Langlois avait constaté que des capsules de cobayes, hypertrophiées à la suite d'injections de toxine diphtérique, fournissent un extrait presque inactif. Nos expériences (J. Parisot) ont établi qu'au cours d'infections aiguës et chroniques, d'intoxications, les capsules surrénales présentent une diminution notable de leur pouvoir hypertensif ; celui-ci peut être presque entièrement aboli dans certains cas, malgré les doses considérables d'extrait injecté (fig. 89, 90, 91). Au cours des infections, des intoxications, on a pu,

d'autre part, montrer dans les surrénales pathologiques. la diminution et même la disparition de l'adrénaline, en utilisant les différentes méthodes chimiques et biologiques de caractérisation et de dosage de cette substance.

Bien que concernant essentiellement la fonction cardio-vasculaire des capsules ces faits n'en constituent pas moins une nouvelle preuve, manifeste, de l'insuffisance fonctionnelle générale de la glande. La cause efficiente des accidents observés réside, en somme, dans la suppression lente ou brusque de la fonction surrénale normale.

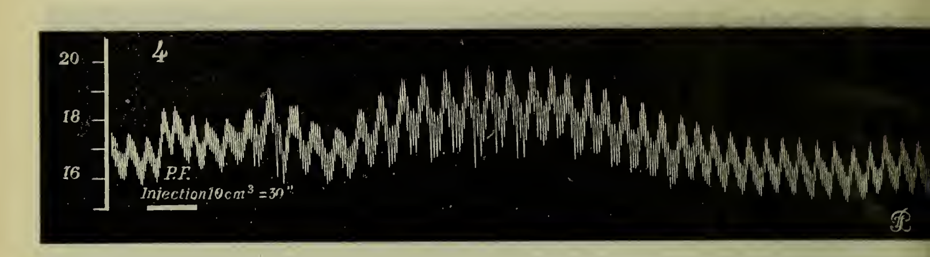


Fig. 91.
Action de la pression artérielle d'un extrait de surrénale d'addisonien.
(Elévation de 1 à 2 cent. de mercure).
Abolition presque totale du pouvoir hypertensif.
(Les extraits avec lesquels ont été obtenus les tracés des figures 89, 90, 91 ont été faits et injectés dans les mêmes conditions et aux mêmes doses).

Sergent et Bernard, enfin, ont montré que dans les cas où les accidents éclatent en dehors de toute infection intercurrente, soit à l'occasion d'un traumatisme, d'une cause banale, ou même sans cause apparente, on doit considérer l'insuffisance capsulaire comme la manifestation d'une rupture brusque de l'équilibre instable de la fonction surrénale, compromise antérieurement par des lésions destructives encore incomplètes. Il ont établi ainsi qu'à côté de l'insuffisance capsulaire aiguë absolue, provoquée par une destruction profonde des glandes, il y a lieu d'envisager une insuffisance surrénale aiguë relative, déterminée par un surcroît de travail (surmenage physique, infections, intoxications légères, etc...) imposé à un organe qui suffit à peine déjà à sa tache normale.

II. LES SYNDROMES D'HYPERACTIVITÉ SURRÉNALE.

On a constaté, en clinique, une série de manifestations morbides voisines de celles provoquées par l'injection d'extrait surrénal et d'adrénaline. On en est arrivé ainsi à cette conclusion qu'à côté des syndromes d'insuffisance surrénale, il y avait lieu de tenir compte de syndromes d'hyperactivité capsulaire.

Il était naturel, en effet, de chercher à établir une relation entre les syndromes d'hypertension artérielle et l'hyperplasie surrénale, en supposant qu'une sécrétion exagérée des capsules déverse dans la circulation une quantité anormale d'adrénaline. D'autre part, connaissant les propriétés athéromatogènes remarquables de cette substance, on était conduit à penser que certains faits d'artério-sclérose peuvent reconnaître également une origine surrénalienne.

Si Pilliet nota le premier la fréquence de l'hyperplasie et de l'adénome surrénal dans les néphrites chroniques, ce fut seulement avec les travaux de Vaquez, en 1904, que commencèrent une série de recherches relatives au rôle joué par les hyperplasies surrénales dans la pathogénie de l'hypertension artérielle, en particulier au cours du mal de Bright. Vaquez, dans un cas de néphrite chronique avec hypertension de 23 à 24 cent. de mercure, trouva une augmentation considérable d'une capsule surrénale qui était transformée en un adénome graisseux. A ce sujet, il émet l'hypothèse que l'hypertension artérielle peut être déterminée par l'hypertrophie surrénale, celle-ci étant elle-même sous la dépendance de l'altération du rein. A la suite des travaux de Vaquez, de nombreux auteurs ont signalé la coïncidence de l'hyperplasie capsulaire et de l'élévation surrénale de la pression sanguine, telles les observations de Dufour, Aubertin et Ambard, Ménétrier et Bloch, Vaquez et Aubertin, Lemaire. L'adénome surrénal peut se rencontrer souvent chez les individus morts d'hémorragie cérébrale (Froin et Rivet), il coexiste fréquemment avec l'hypertrophie cardiaque (Galliard).

D'autre part, Josué signalait à la même époque (1904) le rapport possible entre l'athérome et l'hypertrophie surrénale, se basant sur l'observation de trois artério-scléreux, qui présentaient des modifications capsulaires liées au fonctionnement exagéré de ces glandes. Un certain nombre de faits confirmatifs ont été publiés ensuite à ce sujet par Kolisko, Manicatide et Jiadu, Widal et Boidin, Parkes-Veber, Baimbridge et Parkinson. Boinet a trouvé sur 386 cas d'athérome aortique assez prononcé, 138 fois, c'est-à-dire à peu près dans un tiers des cas, des lésions des capsules surrénales attribuables à l'hyperplasie de ces glandes. On doit noter, enfin, la fréquence de la surrénalite chronique avec adénome, constatée par Sabrazès et Husnot chez les vieillards, et généralement associée à des lésions athéromateuses très marquées.

Les descriptions des altérations surrénales constatées dans ces différent faits ont trait uniquement à des modifications structurales de la corticale. Elles sont caractérisées soit par l'hyperplasie simple, soit par l'hyperplasie adénomateuse ; elles peuvent donc être regardées comme l'indice d'une réelle hyperactivité glandulaire. Mais la médullaire étant considérée comme la seule substance productrice de l'adrénaline, nombre d'auteurs objectèrent que la suractivité corticale ne saurait jouer un rôle dans la genèse de l'hypertension et des lésions athéromateuses.

C'est alors que Josué et Bloch, répondant à ces objections, démontrèrent que l'extrait de la corticale et des adénomes des surrénales de cheval possède la propriété d'élever la pression artérielle. Ce fait avait été constaté d'ailleurs antérieurement par Salvioli et Pezzolini.

D'autre part, des recherches furent entreprises dans le but d'étudier la façon dont se comporte la substance chromaffine intra- et extra-capsulaire dans les néphrites chroniques, l'artério-sclérose et l'hypertrophie cardiaque. Wiesel établit l'existence, dans bon nombre de ces cas, de l'hyperplasie médullaire, associée à l'hyperplasie du tissu chromaffine du plexus solaire et du plexus coronaire. Vaquez et Aubertin, puis Aubertin et Clunet, ont fait des constatations analogues.

En dehors de l'examen microscopique de la médullaire surrénale, on a essayé de mettre en évidence l'hyperactivité de celle-ci à l'aide des méthodes chimiques de caractérisa-

tion et de dosage de l'adrénaline. Baduel, Philpot, Comessatti, Baimbridge et Parkinson croient pouvoir conclure de leurs observations à une augmentation de la quantité d'adrénaline renfermée dans les surrénales, chez les athéromateux et les brightiques.

Enfin Schur et Wiesel, par la réaction au perchlorure de fer ou par la réaction dite de Ehrmann, ont pu mettre en évidence la présence d'une notable quantité d'adrénaline dans le sang des sujets atteints de néphrite chronique. Kauffmann et Mannaberg, Goldzieher et Molnar, et d'autres auteurs, ont confirmé ces résultats. Pal, Dim, Miesowicz et Maciag ont constaté également une réaction de Ehrmann fortement positive en utilisant, au lieu du sérum, les urines des malades (réactions positives dans 58 à 78 % des cas). Eichler a trouvé cette même réaction avec le liquide d'ascite d'un néphritique.

Tels sont les faits qui ont été invoqués en faveur de l'origine surrénalienne de l'hypertension artérielle et de l'athérome. On en est ainsi arrivé à constituer peu à peu un véritable syndrome dont l'apparition serait liée aux modifications hyperplastiques de la surrénale, et dont Josué s'est, récemment, attaché à donner la description.

Nous n'insisterons pas, à nouveau, sur les multiples causes qui peuvent entraîner à leur suite l'hyperplasie surrénale ; nous avons, en effet, exposé en détail cette question en étudiant également les caractères anatomiques, histologiques des hyperplasies surrénales dans leurs diverses formes. Nous nous bornerons donc à envisager ici les caractéristiques du syndrome décrit par Josué sous le nom de *syndrome surréno-vasculaire*.

Les trois symptômes principaux de ce syndrome sont représentés par l'*hypertension artérielle*, l'*hypertrophie cardiaque* et la *sclérose vasculaire*.

L'élévation anormale de la pression sanguine est souvent le premier symptôme qui signale le début et peut faire prévoir le développement ultérieur du syndrome surréno-vasculaire. Elle constitue parfois l'unique manifestation de la période prodromique. Au sphygmomanomètre de Pachon, par exemple, la pression systolique est de 19 à 25 cent. de mercure, et la pression diastolique de 12 à 15 cent. de mercure. La tension diastolique est plus fixe que la systolique. En même temps, on peut noter les

signes habituels de l'hypertension artérielle, en particulier les vertiges, les étourdissements, les troubles de la vision. A un stade plus avancé, des complications plus graves de la haute tension se manifestent : aphasie transitoire, accidents convulsifs, hémorragie cérébrale même. Cette hypertension artérielle, transitoire ou oscillante dans la première phase de la maladie (VAQUEZ), ne tarde pas à devenir permanente.

Dans la plupart des cas, ces troubles vasculaires constituent à eux seuls les éléments cliniques de la période prodromique : peu à peu, le syndrome se complète et on voit s'établir l'hypertrophie cardiaque, la sclérose vasculaire.

On peut observer d'autres troubles également placés sous la dépendance du fonctionnement exagéré du système surrénal, en particulier une complication grave, l'œdème aigu du poumon. Rappelons à ce sujet que nombre d'expérimentateurs ont démontré que, chez l'animal intoxiqué par l'adrénaline, la mort survient fréquemment par œdème pulmonaire aigu ; HALLION et NEPPER se sont attachés récemment à l'étude du mécanisme par lequel l'adrénaline produit cette lésion du poumon et ils ont montré l'importance de l'insuffisance brusque du cœur, surtout du ventricule gauche.

On sait que l'adrénaline, introduite dans la circulation générale d'un animal, entraîne l'élimination d'une certaine quantité de sucre par les urines. Une glycosurie, de même origine, peut-on croire, a été notée chez certains malades présentant les diverses manifestations du syndrome surréno-vasculaire. WEILAND, FRANK, TACHAU et surtout NEUBAUER on décelé une hyperglycémie notable chez bon nombre de sujets atteints de néphrite chronique avec hypertension. Cette constatation n'a pu être faite par STILLING.

Physiologie pathologique et discussion.

Le syndrome d'hyperactivité surrénal peut-il être réellement considéré comme une entite clinique nettement individualisée, et les éléments symptomatiques qui le constituent

doivent-ils être effectivement rapportés à la suractivité capsulaire. Des objections nombreuses ont été opposées à cette manière de voir.

a) Il ne semble pas, en effet, qu'il y ait un rapport absolu entre les manifestations du syndrome surréno-vasculaire et les lésions surrénales. Dans bien des cas de néphrite avec hypertension, il est impossible de constater les altérations capsulaires qui sont supposées provoquer cette augmentation de la pression artérielle. L'inconstance des relations de l'adénome surrénal et de la sclérose du rein a été bien mise en évidence par MÉNÉTRIER ; nous avons pu, de notre côté, faire des constatations analogues.

Dans la sclérose vasculaire et dans l'athérome, les lésions hyperplastiques de la surrénale sont loin d'être de règle absolue. Tous ces faits ressortent des recherches cliniques et anatomo-pathologiques de LANDAU, LATREILLE, HORNOWSKI et NOWICKI, etc.

Inversement, l'hyperplasie surrénale et les adénomes capsulaires peuvent se rencontrer à l'autopsie de sujets n'ayant présenté aucun des signes du syndrome précédemment étudié. Nous avons vu, par exemple, que la surrénalite hyperplasique nodulaire typique se retrouve d'une manière assez fréquente chez les tuberculeux, les cancéreux, et chez d'autres sujets atteints d'affections diverses.

Comme l'a dit BERNARD, « l'hypertension dans les néphrites ne coïncide pas constamment avec les altérations d'hyperépinéphrie, et ces altérations se rencontrent dans les cas où il n'existe ni hypertension ni néphrite ».

Enfin, à côté de ces faits, on a signalé des états d'hypertension considérable où les lésions capsulaires ne pouvaient être mises en cause (PAL, MÉNÉTRIER, RIST et KRANTZ, etc.).

b) Dans cette discussion, un deuxième point qu'il faut envisager, est celui de la valeur fonctionnelle des surrénales en état d'hyperplasie.

Sont-elles susceptibles de déverser dans le sang une quantité anormale de principes hypertenseurs ? Comme nous l'avons vu, deux ordres de lésions capsulaires ont été relevés au cours du syndrome surréno-vasculaire. Les unes portent exclusivement sur la substance corticale et leur

caractéristique est l'adénome, les autres sont représentées par l'hyperplasie médullaire et se rencontrent seules ou associées avec les précédentes. L'adénome cortical coexiste généralement avec des altérations dégénératives variées d'autres portions de la glande, et, loin de traduire l'hyperactivité générale de l'organe, il ne doit plutôt jouer qu'un rôle purement compensateur et même comme l'ont fait remarquer certains auteurs, peut-être n'est-il qu'une manifestation inflammatoire réactionnelle, banale, sans signification physiologique précise.

D'autre part, on n'est pas d'accord entièrement sur la valeur hypertensive des extraits de corticale surrénale, et nous rappellerons à ce sujet que, récemment, Kohn et Füchs, en isolant immédiatement après la mort des animaux la médullaire de la corticale, ont vu que les extraits de cette dernière ne possédaient aucune action vasculaire. Ils ont été conduits ainsi à admettre que l'action hypertensive attribuée à la corticale pouvait être mise sur le compte de traces d'adrénaline diffusées de la médullaire dans cette substance. Quoiqu'il en soit, ainsi que nous l'avons établi, les effets hypertensifs des extraits de cette substance sont trop peu marqués pour qu'on puisse parler d'une fonction hypertensive du cortex. Les extraits d'adénomes corticaux de surrénale humaine n'exercent pas davantage une action plus manifeste. Par contre, l'hyperplasie médullaire est capable de jouer un rôle dans la surproduction d'adrénaline et d'entraîner ainsi à sa suite des troubles cardio-vasculaires. On doit remarquer, d'ailleurs, que cette lésion, d'abord étudiée par Wiesel, est loin d'être aussi fréquente que l'hyperplasie corticale.

c) Sans nul doute, la présence bien démontrée d'une quantité anormale d'adrénaline dans le sang circulant, aurait une valeur indiscutable si elle était rencontrée chez les sujets atteints d'hypertension artérielle. On a pu croire, tout d'abord, qu'il en était réellement ainsi : en effet, à l'aide des méthodes chimiques de dosage, ou de la réaction dite de Ehrmann, Schur et Wiesel, Kauffmann et Mannaberg, Goldzieher et Molnar, Pal, Dim, Miesowicz et Maciag ont conclu à l'existence d'adrénaline dans le sérum et les urines de malades atteints de syndrome d'hypertension.

Les recherches les plus récentes, pratiquées à l'aide de procédés rigoureux, en particulier avec la méthode de Läven-Trendelenburg, n'ont pas permis de confirmer ces conclusions (Bittorf, Schlayer, Watermann et Boddaert, O'Connor). On a démontré également que les premiers résultats obtenus à ce sujet étaient entachés de nombreuses causes d'erreur. En particulier, des substances diverses autres que l'adrénaline possèdent une action mydriatique sur l'œil énucléé de la grenouille, la pyrocatéchine, par exemple, dont la présence peut être normalement décelée dans les urines, surtout chez les individus soumis au régime végétarien (Baumann et Herter, Muller, Ebstein). D'autre part, O'Connor a fourni tout récemment la preuve que, par la défibrination du sang (pratiquée jusqu'alors dans ce genre de recherches), il se forme des substances ayant des propriétés semblables à celles de l'adrénaline et simulant ainsi la présence de cette dernière : il y a donc nécessité d'opérer directement sur le plasma sanguin.

Tous ces faits démontrent donc que l'augmentation de l'adrénaline en circulation au cours de certains états pathologiques ne doit être admise, à l'heure actuelle, que sous réserve de nouveaux contrôles.

De l'étude analytique de tous ces faits, ressort, à notre avis, la conclusion que l'on ne saurait attribuer aux surrénales, sans généraliser à tort, un rôle prépondérant et constant dans la genèse de l'athérome et de l'hypertension vasculaire en pathologie humaine. Ce n'est pas dire que certains faits d'hypertension ne puissent être sous la dépendance de la suractivité fonctionnelle des capsules ; il est, en effet, des observations précises, en particulier chez des sujets jeunes, où l'hypertrophie généralisée de la surrénale avec hyperplasie médullaire nette, en dehors de toute autre altération organique importante, semble pouvoir être incriminée comme facteur pathogénique de l'hypertension.

Ces faits sont cependant loin d'avoir la fréquence que certains auteurs voudraient leur assigner, et l'on ne saurait faire rentrer toujours les manifestations symptomatiques de l'artério-sclérose et de l'athérome dans le cadre des syndromes d'origine surrénale.

Il y a donc lieu, sans aucun doute, de conserver, en clinique, la notion d'un syndrome surréno-vasculaire en

faveur duquel plaident une série de faits cliniques et expérimentaux. Mais il ne paraît pas qu'on soit encore en droit, dans l'état actuel de nos connaissances, de le considérer comme établi sur des bases certaines et à l'abri de toute critique.

CHAPITRE II.

Les syndromes surrénaux dans les affections chroniques des glandes surrénales.

Sommaire. — I. Symptômes surrénaux au cours des infections et des intoxications chroniques générales. — II. Symptômes surrénaux au cours des maladies chroniques de la surrénale. — I. *a*) L'hypoépinéphrie chronique latente ; *b*) La petite insuffisance surrénale ; *c*) L'addisonisme ; *d*) Syndromes divers rattachés à l'hyposurrénalisme. — II. *a*) Lésions destructives latentes de la surrénale, la mort subite ; *b*) L'insuffisance surrénale dans les affections capsulaires chroniques. La maladie d'Addison : Etiologie, lésions surrénales et nerveuses. Symptomatologie et formes cliniques. Physiologie pathologique de la maladie d'Addison.

L'étude des syndromes surrénaux que nous venons d'exposer renferme, en elle-même, toute la symptomatologie clinique des affections de la glande surrénale. Cependant, il y a lieu de revenir plus spécialement sur les modalités particulières que présentent les syndromes surrénaux dans les différentes affections aiguës ou chroniques au cours desquelles ils peuvent se manifester.

L'anatomie pathologique nous a montré que, dans les maladies chroniques, les glandes surrénales pouvaient être diversement lésées. Tantôt il s'agit de réactions d'ordre banal, en rapport avec l'état d'intoxication générale de l'organisme ; tantôt, au contraire, le processus morbide se localise plus particulièrement sur la glande elle-même. Dans le premier cas, la lésion surrénale est le plus souvent accessoire, demeure silencieuse ou ne se traduit que par des manifestations atténuées. Dans le second, au contraire, les symptômes consécutifs à l'altération profonde des capsules dominent le tableau clinique de la maladie.

I. SYMPTOMES SURRÉNAUX AU COURS DES INFECTIONS ET DES INTOXICATIONS CHRONIQUES GÉNÉRALES.

La plupart des infections et des intoxications chroniques retentissent sur la surrénale. Les lésions de celles-ci se manifestent alors, au point de vue anatamo-pathologique, par l'hypoépinéphrie et la sclérose plus ou moins étendue de la glande. Sans doute, ces altérations ne sont pas toujours assez importantes pour déterminer l'apparition des grands symptômes de l'insuffisance capsulaire, mais, dans certains cas cependant, il en résulte une véritable diminution de la fonction sécrétrice de la surrénale.

a) **L'hypoépinéphrie chronique latente.** — L'hypoépinéphrie peut rester à peu près silencieuse, et ce fait ne saurait étonner puisque Langlois et avec lui d'autres physiologistes ont montré qu'une quantité très faible de parenchyme surrénal suffisait à assurer l'existence. Cet état, récemment étudié par Sézary et décrit par lui sous le nom d'hypoépinéphrie chronique latente, peut se rencontrer chez l'adulte comme chez le vieillard ; il semble pouvoir être interprété comme la résultante d'infections ou d'intoxications antérieures et ne se traduit par aucune symptomatologie qui lui soit propre. Mais, qu'une maladie survienne chez le sujet porteur de ces altérations, l'organisme ne pourra plus compter sur le secours que lui apporte d'habitude l'hypersécrétion réactionnelle des surrénales car celles-ci ne sont plus capables de fournir un semblable effort. Suivant l'heureuse comparaison de Sézary, ces sujets sont à rapprocher des animaux dont Oppenheim et Loeper avaient détruit ou sclérosé une partie des surrénales, et qui succombaient plus vite que les témoins aux infections et aux intoxications.

Dans ces cas, l'insuffisance surrénale peut ne devenir manifeste qu'à l'occasion d'une maladie intercurrente dont elle aggrave l'évolution et assombrit le pronostic.

b) **La petite insuffisance surrénale.** — Dans d'autres circonstances, les lésions surrénales déjà plus profondes

se traduisent par une symptomatologie particulière, atténuée, que seule une observation attentive peut déceler. A côté de l'insuffisance surrénale confirmée, on peut décrire une petite insuffisance surrénale dont les manifestations, pour légères et minimes qu'elles soient, n'en sont pas moins importantes pour le diagnostic. Celui-ci permet, en effet, d'appliquer dans ces cas une médication thérapeutique dont l'action se montre souvent particulièrement efficace.

On peut rencontrer cette petite insuffisance surrénale dans nombre d'états chroniques très variables : c'est ainsi qu'elle a été signalée chez les bronchitiques, les cardiaques, les dyspeptiques, les néphritiques, les artério-scléreux. Mais, il faut reconnaître que c'est surtout au cours de la tuberculose pulmonaire chronique qu'elle peut se manifester. Ces petits signes d'insuffisance sont surtout caractérisés par un état d'asthénie plus ou moins marqué, par l'hypotension artérielle et par des troubles discrets de la coloration cutanée. Morlat, sous la direction de Launois, a insisté dans sa thèse sur la description de cette forme clinique, déjà signalée par Laffitte et Moncany. A l'étranger, Castellino et son école, Ferranini, Revillod ont décrit des manifestations identiques sous le nom d'hyposurrénalisme chronique. Rappelons enfin que nous avons précédemment parlé d'une forme surtout pigmentaire, étudiée par Laignel-Lavastine.

L'hypotension artérielle, si fréquente chez les tuberculeux, a été regardée par certains auteurs comme un signe d'insuffisance surrénale. Sans doute, la constance des lésions surrénales au cours de la tuberculose pulmonaire chronique pourrait rendre vraisemblable cette manière de voir. Mais, les études que nous avons poursuivies à ce sujet, celles de Sézary, de Sasinetti en particulier, tendent à mettre en garde contre une conclusion aussi générale, car il n'y a pas de rapport net et absolu entre le degré d'hypotension artérielle et l'intensité des altérations surrénales. L'asthénie, chez des sujets cachectisés, ne présente aussi qu'une valeur diagnostique relative. Toutefois, les heureux effets de la médication opothérapique permettent de penser que, dans certains de ces cas, l'insuffisance surrénale se trouvait réellement en cause.

c) **L'addisonisme.** — L'addisonisme, décrit par Boinet, est une forme d'insuffisance surrénale déjà plus accentuée et bien mieux caractérisée que les précédentes. Elle se retrouve habituellement, à titre de complication tardive, épisodique, intercurrente et grave de la tuberculose pulmonaire, de la tuberculose des ganglions trachéo-bronchiques, de la syphilis, des lésions intestinales chroniques, etc...

Comme nous l'avons précédemment signalé, l'addisonisme peut être considéré comme une forme atténuée de la maladie d'Addison, dans laquelle la mélanodermie est moins accentuée, les taches pigmentaires des muqueuses moins nombreuses et moins foncées.

Dans ces cas, l'importance des lésions capsulaires est nettement établie ; et, on comprend que l'addisonisme puisse, de ce fait, diminuer la résistance de l'organisme, favoriser les auto-intoxications et exposer enfin à l'insuffisance capsulaire confirmée.

d) **Syndromes divers rattachés à l'hyposurrénalisme.** — Il est plusieurs manifestations cliniques, groupées ou non en syndromes, que certains auteurs ont rattaché à une insuffisance surrénale plus ou moins hypothétique.

Il en serait ainsi pour Pellegrino de l'asthénie et de l'hypotension artérielle constatée dans la *lipomatose douloureuse* ou maladie de Dercum.

Revillod a attiré l'attention, à ce sujet, sur les troubles sympathiques et la pigmentation, généralement observés au cours de la *neuro-fibromatose* multiple ou maladie de Recklinghausen.

Un autre syndrome dans lequel on a pu invoquer une insuffisance surrénale chronique est l'*angio-hypotonie constitutionnelle* de Ferranini. Cet auteur, en 1903, a individualisé sous ce nom un type morbide caractérisé par l'hypotension artérielle, l'abaissement du tonus vasculaire, et par des troubles divers du développement.

Rappelons encore les hypothèses de Dufour, Rogues de Fursac, Schneider, sur les rapports de l'insuffisance surrénale chronique avec la genèse de la *neurasthénie* et celles de Raymond qui établit une relation entre l'hyposurrénalisme et le *syndrome d'Erb-Goldflam*. Certains symptômes d'insuffisance surrénale ont été, en effet, observés dans la *myasthénie*. Telle est la pigmentation cutanée,

relatée dans les faits de Claude et Vincent, Sitsen, Claude et Verdun, Landouzy et Sézary ; l'hypotension artérielle est de règle comme l'ont établi Raymond et Lejonne. Enfin, dans quelques cas, l'opothérapie surrénale a entraîné une amélioration très nette de l'état des malades (Sicard, Claude et Vincent. Claude et Verdun, Landouzy et Sézary).

L'hypoépinéphrie chronique pourrait intervenir, d'après certains auteurs, dans la pathogénie de divers *états amyotrophiques* indépendants de toute lésion nerveuse ou musculaire. L'amyotrophie, souvent notée dans la maladie d'Addison, améliorée par l'opothérapie (Schilling, Béclère, Vernesco), peut se rencontrer en dehors des manifestations habituelles de l'insuffisance surrénale et en coexistence ou non avec des troubles myasthéniques. Sézary a récemment envisagé le rôle de l'hypoépinéphrie dans la pathogénie de ces lésions musculaires, et il a pensé qu'on pouvait ainsi réunir ces diverses manifestations symptomatiques sous le nom de syndrome surréno-musculaire. Sans doute, certains faits expérimentaux que nous avons précédemment envisagés, peuvent-ils être interprétés en faveur de cette hypothèse, mais jusqu'alors aucun document anatomique précis ne permet d'individualiser sous ce terme une forme particulière de l'insuffisance surrénale.

Pour Sergent et Besset, certains faits de *chorée molle*, certaines variétés de pseudo-paralysies de la chorée pourraient être la conséquence d'une insuffisance de la fonction surrénale antitoxique, en présence d'un excès de poisons musculaires résultant des mouvements choréiques.

Enfin, J. Lucas-Championnière a signalé l'importance que peut avoir le tiraillement des surrénales dans la *symptomatologie du rein mobile;* l'apparition des douleurs lombaires, des symptômes réflexes d'entérocolite et de certains accidents généraux d'intoxication mis sur le compte de la neurasthénie devraient, pour cet auteur, être rattachés à l'insuffisance surrénale fonctionnelle.

Dans le même ordre d'idées, Sergent a attiré l'attention sur le rôle possible de l'hyposurrénalisme dans *certains accidents de la menstruation*, caractérisés par de vives douleurs lombaires et pelviennes, par des vomissements, de l'abattement, de l'hypotension artérielle, de la tendance aux lipothymies.

En somme, ces différentes manifestations que nous

venons de passer rapidement en vue ne peuvent être rapportées avec une certitude complète à des lésions capsulaires, le principal critérium qui ait permis d'établir un tel rapprochement résidant dans les heureux effets produits par l'opothérapie dans nombre de ces cas.

II. SYMPTOMES SURRÉNAUX AU COURS DES LÉSIONS CHRONIQUES LOCALISÉES A LA SURRÉNALE.

Les faits précédemment exposés nous ont montré le retentissement que les processus morbides généraux de l'organisme exerçaient au niveau de la surrénale. Dans la majorité des cas, ces processus ne sont pas suffisants pour entraîner la destruction complète des éléments nobles de la glande et produire ainsi la suppression totale de sa fonction sécrétrice.

Dans certains cas, cependant, à la suite des toxi-infections prolongées, on peut constater la sclérose complète de l'organe, la lésion capsulaire prenant alors une importance prépondérante et se traduisant par les grands symptômes de l'insuffisance surrénale pure ou addisonienne. Mais, ce sont plus souvent les lésions spécifiques, localisées à la surrénale elle-même, qui, par les destructions importantes qu'elles déterminent, sont à la base de ces manifestations cliniques.

a) **Lésions destructives latentes de la surrénale. — Mort subite.** — Ici encore, malgré leur étendue, les altérations capsulaires peuvent rester longtemps latentes et ne se manifester qu'à l'occasion d'une cause banale, parfois insignifiante, qui vient pour ainsi dire rompre l'équilibre instable de la fonction surrénale. On a vu, parfois, la mort subite se produire chez des personnes jusque là en bonne santé ; à l'autopsie, la constatation de lésions dégénératives profondes des capsules permit, seule, de rapporter l'issue fatale à sa véritable cause. Des cas de ce genre ont été publiés par Morris Davey, Binot, Scharr, Senhous-Kirkes, etc... Dans ces cas, la mort peut survenir brusque-

ment, sans phénomènes prémonitoires, donnant l'impression d'un ictus apoplectique. D'autres fois, elle est précédée de quelques prodromes : malaises généraux sans signification précise, asthénie intense, vertiges, puis se produisent le collapsus immédiat, le coma, ou une attaque de convulsions epileptiformes.

Les causes qui peuvent être incriminées dans l'apparition de cette insuffisance suraiguë sont quelquefois impossibles à déceler ; on trouve dans d'autres cas, à l'origine, la fatigue, le surmenage, une intoxication alimentaire banale, une infection légère telle qu'une angine, enfin un traumatisme local ou général parfois tout à fait insignifiant. Les interventions chirurgicales peuvent être relevées également comme facteur étiologique, le shock opératoire et l'intervention chloroformique ayant ajouté leur action à celle des lésions préexistantes (cas de Doléris et Malartic, de Binot, de Broca).

Les lésions constatées à l'autopsie de ces sujets sont représentées habituellement par la tuberculose caséeuse des capsules.

L'insuffisance surrénale dans les affections capsulaires chroniques. — En opposition avec les faits précédents, les lésions capsulaires chroniques peuvent se traduire par l'apparition des symptômes caractéristiques de l'insuffisance surrénale. Nous nous sommes déjà longuement étendus sur celle-ci ; nous avons vu que l'on devait distinguer deux syndromes bien individualisés, suivant qu'ils s'accompagnent ou non de troubles de la pigmentation, les uns, syndromes d'insuffisance surrénale chronique pure, les autres, syndromes d'insuffisance surrénale chronique avec mélanodermie ou syndromes addisoniens.

Les premiers, plus difficiles à déceler, sont moins souvent diagnostiqués ; les seconds, au contraire, en raison de la mélanodermie, frappent davantage l'attention ; ainsi s'expliquent les études nombreuses dont ils ont été l'objet. D'autre part, dans les Traités classiques, la place prépondérante donnée à la maladie d'Addison semble vouloir résumer en elle toute la pathologie des glandes surrénales. Aujourd'hui il y a lieu, croyons-nous, de ne plus la considérer comme une entite morbide à part, mais comme une forme clinique particulière, à côté des autres syndromes

d'insuffisance capsulaire. C'est pourquoi, dans le chapitre précédent, nous en avons fait l'étude en lui assignant la place qui doit lui revenir.

Cependant, étant donnés l'importance et le nombre des documents qu'on possède au sujet de ce syndrome, il convient de revenir ici sur quelques points particuliers qui n'ont pu être envisagés en détail dans la description analytiques de ses symptômes. Nous insisterons donc sur l'étiologie, la pathogénie, le diagnostic des formes cliniques et l'évolution de la maladie d'Addison.

MALADIE D'ADDISON

Etiologie. — Lésions surrénales et nerveuses. — La fréquence des lésions tuberculeuses de la surrénale à l'origine de la maladie d'Addison est si grande que certains auteurs, comme Oppenheim et Loeper, décrivent cette affection au chapitre de la tuberculose capsulaire. Sans doute cette cause étiologique est-elle, en effet, la plus fréquente, mais de nombreuses observations démontrent cependant que des affections très diverses peuvent entraîner également l'apparition de ce syndrome.

L'atrophie simple ou d'origine inflammatoire (Talamon et Philips, Ebstein et Roloff, Simmonds, Marchand, Boinet, Sergent), l'atrophie d'origine neurotique (Jürgens, Laignel-Lavastine) ont été notées à l'autopsie d'addisoniens.

Les observations de Birsch-Hirchfeld, Monti, Hadden, Gaucher, Andrews, Chiperovitch, celle plus récente encore de Gaucher et Gougerot, tendent à prouver le rôle étiologique de la syphilis surrénale : les effets heureux du traitement antisyphilitique peuvent, dans certains cas, fournir la preuve de l'origine spécifique de l'affection (Gaucher et Gougerot).

Les travaux de Boinet et Holmer, Sabrazès et Husnot, Gouget et Thibaut ont mis hors de doute l'action du cancer dans l'apparition du syndrome addisonien.

Rappelons que dans un fait de Huber, concernant l'échinococcose surrénale, se manifestèrent les signes d'une maladie d'Addison typique.

Moins démontrée est l'action des hémorragies capsulaires : les observations d'Addison, Greenhow, Goolden,

Mattei, Carrington, ne sont pas à l'abri de toute critique et, comme l'a fait remarquer Arnaud, la destruction des glandes surrénales par une hémorragie donne rarement lieu à l'apparition d'un syndrome addisonien nettement caractérisé.

Les cas de Ewans, de Bossnet, semblent indiquer qu'une surrénalite aiguë d'origine typhique dans le premier cas, variolique dans le second, peut engendrer la maladie bronzée. Mais, en l'absence de contrôle nécropsique, ces observations ne possèdent pas une valeur démonstrative absolue.

A côté des lésions capsulaires, on a retrouvé à l'autopsie de certains addisoniens des altérations plus ou moins marquées du *sympathique* péri-capsulaire et des ganglions nerveux les plus voisins. Ces lésions, déjà signalées par Addison lui-même, ont fait depuis l'objet d'un nombre considérable de travaux, étant donné surtout le rôle important qu'on a voulu leur faire jouer dans la pathogénie de la maladie.

Ces lésions sont loin d'être absolument constantes : d'après la statistique de Thomson, sur 77 cas de maladie d'Addison, on trouverait 60 fois des altérations du sympathique. Dans 86 cas réunis par Kahlden, 60 fois le sympathique était altéré. D'autre part, les faits plus récents de Child, Chatin, Hayem, Jutson, Buri, etc., prouvent que très souvent le sympathique des addisoniens est remarquablement sain. Enfin, lorsqu'on y peut déceler des lésions, celles-ci sont très variables quant à leur nature et à leur importance.

Parfois il s'agit de dégénérescences grossières ; les nerfs et les ganglions du plexus solaire sont comprimés ou détruits par les ganglions lymphatiques tuberculeux voisins, parfois, bien que plus exceptionnellement, on constate la tuberculose des ganglions semi-lunaires, comme dans les observations de Marchand, Laignel-Lavastine, Loeper et Oppenheim. Dans la plupart des cas, il s'agit seulement de modifications structurales purement microscopiques ; c'est, par exemple, la fragmentation de la myéline, l'état variqueux du cylindraxe et l'atrophie des fibres nerveuses, la chromatolyse, la pigmentation des cellules ganglionnaires. Remarquons que ces lésions sont d'ordre très banal, et peuvent se rencontrer dans un grand nombre d'autres

affections. On ne saurait donc leur attribuer une importance prépondérante dans la pathogénie de la maladie d'Addison, si on les oppose surtout aux dégénérescences profondes que présentent presque toujours les surrénales elles-mêmes.

D'une manière plus inconstante encore, on a pu découvrir des altérations des centres cérébro-médullaires et de leurs enveloppes (Jürgens, Kalendero et Babès, Laignel-Lavastine, Vigouroux et Delmas, Fleiner, Klippel, Bublesi, Fleiner, Abegg, Amabilino, Wagner, Posselt, Donetti). Ces altérations consistent surtout dans la chromatolyse des cellules des cornes antérieures de la moelle, du cervelet et de l'écorce cérébrale, l'atrophie des racines rachidiennes et l'inflammation chronique de certaines régions des méninges et de l'encéphale.

Ces lésions du système nerveux sont à rapprocher de celles que nous avons signalées chez les animaux décapsulés ; elles peuvent rendre compte, en particulier, des manifestations nerveuses et des formes encéphalopathiques de l'insuffisance surrénale.

Symptomatologie et formes cliniques. — Les syndromes addisoniens, rares chez l'enfant, exceptionnels chez le vieillard, s'observent surtout à l'âge moyen de la vie, entre 25 et 40 ans. Certains auteurs pensent qu'il pourrait exister une sorte de prédisposition familiale et, dans cet ordre d'idées, on doit signaler les observations de Croom qui a constaté cette affection chez trois membres d'une même famille, chez trois sœurs âgées de 9 ans, 6 ans et 3 ans et demi.

A la base de la symptomatologie de la maladie d'Addison se trouvent les quatre groupes principaux de symptômes, précédemment étudiés : troubles digestif, troubles circulatoires, asthénie progressive, douleurs lombo-abdominales, auxquels se surajoute la mélanodermie. Nous avons assez longuement insisté sur ces divers signes cliniques pour n'y plus revenir ici. Disons quelques mots, cependant, des modifications de la *nutrition générale* chez l'addisonien. Colosauti et Bellati ont noté une augmentation du coefficient urotoxique ; Marchetti et Stefanelli, Allaria et Varanini, Beutenmüller et Stolzenberg, étudiant les

échanges organiques ont constaté une grande réduction des oxydations. On pourrait également observer une diminution de l'élimination des corps puriques et, dans les derniers temps de la maladie, une tendance à l'acidose (Wolf et Thacher).

Si Schrohauer, dans un cas de maladie d'Addison, a pu déceler dans le sang une quantité de sucre normale ou à peine diminuée, par contre Forges (dans 3 cas), Siegmund Bernstein (dans 5 cas), ont trouvé une notable hypoglycémie. Pour ce dernier auteur même, l'hypoglycémie peut être considérable (0.05 °/o), et posséderait la même valeur diagnostique que l'hypotension artérielle. En rapport avec ces faits, Eppinger, Falta et Rudinger ont établi que l'addisonien présentait souvent une tolérance remarquable pour des quantités même élevées de sucre, et d'autre part Pollak a vu que chez ces malades, l'ingestion d'adrénaline n'entraîne pas la glycosurie qu'elle produit habituellement.

Toutes ces notions sont en accord avec les constatations faites chez les animaux décapsulés, et avec l'action qu'exercent sur le métabolisme les extraits surrénaux et l'adrénaline.

On a pu décrire des formes cliniques diverses de la maladie d'Addison ; cette affection peut, tout d'abord, présenter des caractères un peu particuliers suivant qu'elle se manifeste chez l'enfant ou chez le vieillard. Chez l'enfant, on relève fréquemment l'existence d'une diarrhée rebelle qui dure pendant tout le cours de la maladie ; les convulsions sont plus souvent notées que chez l'adulte. La maladie bronzée de l'enfant est assez rapide, évoluant en 4, 6 ou 12 mois, et la mort subite n'est pas une terminaison exceptionnelle. Chez le vieillard, l'affection est très rare et sa durée relativement lente ; elle se termine généralement dans la cachexie et le marasme.

Indépendamment de ces formes où l'âge du sujet communique un caractère particulier à la maladie, il faut mentionner certaines variétés symptomatiques résultant de la prédominance de l'un des symptômes majeurs du syndrome et, à ce sujet, on a pu distinguer des formes douloureuses, gastro-intestinales, mélanodermiques et asthéniques. D'autre part, nous ne saurions revenir sur la description des formes frustes qui se différencient des

précédentes par l'atténuation générale des symptômes ou l'absence de certains d'entre eux.

Le syndrome d'Addison peut se trouver également associé à diverses affections, à la maladie de Recklinghausen (Revillot), à la maladie de Raynaud (Budd, Petges et Bonnin, Heitz) qui viennent en modifier, chacune pour leur part, l'aspect général.

A côté de ces formes cliniques basées sur la symptomatologie, il en est d'autres caractérisées par le type évolutif de l'affection. La maladie d'Addison revêt généralement une marche lente et, d'ordinaire, la terminaison fatale survient au bout de un à trois ans, soit par les progrès de la cachexie, soit à la suite de complications diverses. Il n'est pas rare d'observer au cours de cette forme lente des périodes de rémission plus ou moins prolongées, qui ont pu même en imposer pour des guérisons : l'existence de ces faits permet de décrire une forme récidivante de la maladie. D'autre fois, au contraire, l'évolution est abrégée, la mort survenant en quelques mois. Si elle peut être la conséquence des progrès de la cachexie, la mort peut survenir cependant à une période quelconque de la maladie, à la suite de l'apparition des signes de l'insuffisance capsulaire subaiguë, aiguë ou même suraiguë. La mort subite, foudroyante, a été signalée dans bon nombre d'observations. L'éclosion de ces accidents, dont la cause même est la plupart du temps impossible à déceler, semble souvent déterminée par la fatigue, le surmenage, ou se trouve en relation avec l'apparition d'une affection intercurrente même légère : amygdalite, intoxication gastro-intestinale, etc.

Physiologie pathologique de la maladie d'Addison. — Nous avons déjà étudié, dans ses grandes lignes, la physiologie pathologique de l'insuffisance surrénale. Nous croyons nécessaire cependant de revenir ici sur quelques points de la pathogénie de la maladie d'Addison dont certains symptômes, tels que la mélanodermie, lui sont propres.

En premier lieu, de nos connaissances anatomiques, physiologiques et pathologiques sur les glandes surrénales, il ressort aujourd'hui de façon indiscutable que la maladie d'Addison typique est sous la dépendance d'une altération

surrénale. S'il y a lieu d'insister sur cette conclusion, c'est que l'on a discuté longtemps sur l'absence de rapport constant entre les lésions capsulaires et la maladie bronzée. A ce sujet, en effet, on a décrit des cas de syndrome d'Addison sans participation des surrénales, et d'autre part il existe un certain nombre de faits où des dégénérescences profondes des capsules ne se sont traduites par aucune symptomatologie précise.

Dans une statistique de Läwin, on voit que les altérations surrénales ne s'observeraient que dans 88 °/₀ des cas. Les observations de Raymond, Brault et Perruchet, Ball, Feréol, Guermonprey, Gühler, celles plus récentes de Nobécourt et Brelet, Richon, se rapportent à cette catégorie de faits. On doit remarquer que le diagnostic, dans ces cas, est fondé surtout sur la présence de la mélanodermie. Or, la plupart des malades envisagés étaient tuberculeux, et l'on connaît la fréquence des troubles de la pigmentation dans cette affection, en l'absence d'altération importante des capsules. La pigmentation de la peau et même celle des muqueuses peut, de plus, se rencontrer à l'état physiologique comme l'ont montré les récentes publications de Dufour et Alardo, Crauzon et Chatelain, Bonnet, Lortat-Jacob.

Quant aux observations de lésions surrénales doubles sans syndrome addisonien (Rokytansky, Landois, Mattei, Buhl, etc...), elles sont également passibles de critiques. Cette latence peut s'expliquer tout d'abord par la persistance de parcelles suffisantes du tissu glandulaire, car, dans la plupart des cas, l'examen microscopique n'ayant pas été pratiqué, on ne peut conclure à l'insuffisance totale de l'organe. D'autre part, on ne doit pas négliger le rôle que peut jouer la suppléance fonctionnelle des surrénales accessoires. Dans ces dernières années, depuis que l'attention est plus particulièrement attirée sur ce point, on a pu se rendre compte en effet des réactions manifestes du système chromaffine et des corpuscules corticaux aberrants, dans l'insuffisance surrénale chronique (Wiesel, Beitzke, Marchand).

Si le syndrome addisonien semble bien être une conséquence des lésions capsulaires massives, quelques auteurs, dans le but de préciser davantage encore la pathogénie de cette affection, se sont demandés quelle importance on

devait, à ce sujet, attribuer à l'une ou l'autre des deux substances constitutives de l'organe. Pour les uns, avec Wiesel, le syndrome d'Addison serait conditionné par la destruction du tissu chromaffine intra- et extra-capsulaire ; pour d'autres, von Hansemann, Karakascheff, French, Marchand, le rôle principal revient aux formations corticales. Il semble, qu'en l'état actuel de nos connaissances, on doive bien plutôt adopter une opinion éclectique, et considérer la maladie comme la résultante de l'altération de la totalité du tissu glandulaire.

Parmi les symptômes dont la réunion constitue le syndrome d'Addison, certains d'entre eux peuvent être directement rattachés à l'insuffisance surrénale : ce sont les troubles circulatoires et digestifs, l'asthénie, qui caractérisent également les syndromes d'insuffisance surrénale pure. Mais il en est d'autres, et tout particulièrement la *mélanodermie*, sur la pathogénie desquels on n'est pas encore, à l'heure actuelle, entièrement d'accord.

Théorie glandulaire.

La pigmentation anormale de la peau observée chez les addisoniens a été expliquée, suivant les auteurs, de façons très diverses.

Les premiers expérimentateurs, avec Brown-Séquard, Abelous et Langlois, pensèrent que la surrénale détruit normalement des pigments ou des chromogènes qui, dans le cas d'altérations capsulaires, sont fixés par la peau et lui communiquent sa teinte brune caractéristique. Mais cette hypothèse ne trouva pas sa vérification dans l'expérimentation ; malgré les quelques faits de Nothnagel, Marino-Zucco, Tizzoni, Boinet, où l'on vit apparaître chez les animaux surrénalectomisés, quelques macules pigmentaires, on n'arriva pas à établir de façon précise une relation évidente entre la pigmentation et la capsulectomie.

Théorie nerveuse.

Devant l'impossibilité d'expliquer la mélanodermie par la théorie de l'insuffisance glandulaire, d'autres auteurs pensèrent qu'il y avait lieu d'incriminer les altérations du sympathique péri-capsulaire. Nous avons indiqué, à ce

sujet, la fréquence de ces lésions. On a donc pensé que la mélanodermie est produite par les irritations du sympathique abdominal et représente un symptôme solaire et non surrénal. Cette théorie a été en particulier défendue par Jaccoud, Lancereaux, Raymond, Chauffard, etc...

Le sympathique intervient, sans doute, par l'intermédiaire des nerfs spéciaux qui régissent l'activité des chromoblastes où s'élabore le pigment cutané (Raymond et Guay, Carnot, Horand). Laignel-Lavastine a poursuivi, sur cette question, une série de recherches que tendent à prouver le rôle des lésions nerveuses intra et extra-capsulaires.

Mais à cette théorie essentiellement nerveuse, il est possible de faire de nombreuses objections dont la principale réside en ce fait que certaines altérations destructives des ganglions semi-lunaires et péri-capsulaires ne s'accompagnent pas de mélanodermie. Nous avons vu, d'autre part, que dans la maladie d'Addison l'atteinte du sympathique n'est pas constante, que souvent même les modifications structurales signalées sont banales et peuvent se rencontrer chez des sujets ayant succombé à diverses maladies.

Théorie mixte.

Aussi, les deux théories glandulaire et nerveuse pures ne pouvant rendre compte entièrement de tous les faits en est-on arrivé à concevoir une théorie mixte, éclectique, qui fait une part aux altérations nerveuses et aux lésions surrénales.

Pour Loeper et Oppenheim, la sécrétion surrénale est l'excitant normal et nécessaire du système nerveux dans son œuvre de régulation pigmentaire. D'après Laignel-Lavastine, le sympathique jouerait également un rôle régulateur, non pas de la fonction pigmentaire mais bien de la glande surrénale, d'où dépendrait la formation du pigment.

Quoiqu'il en soit, ces deux dernières conceptions montrent bien la nécessité où l'on se trouve de réserver une place importante à la surrénale elle-même dans l'apparition des troubles de la pigmentation. Dans l'étude des fonctions de ces glandes, nous avons vu que les recherches les plus récentes tendent à prouver que les capsules possèden

réellement un rôle dans la formation, la fixation, la transformation, et la destruction des pigments dans l'organisme.

De plus, il existe des relations particulièrement étroites entre les surrénales et le système sympathique tout entier. la sécrétion de ces glandes exerçant sur lui une influence remarquable. Les travaux de Falta, Eppinger et Hess ont montré l'existence d'un véritable antagonisme entre le sympathique et le système nerveux autonome. Or, après la surrénalectomie double, Gautrelet et Thomas ont constaté. comme nous l'ayons dit, l'hypoexcitabilité du sympathique et l'hyperexcitabité du vague. Dans la maladie d'Addison, Gautrelet et son élève Coureau, croient pouvoir conclure d'une série de recherches qu'on doit attribuer certains phénomènes importants de la maladie, d'une part à un hyperfonctionnement du système nerveux vague ou autonome et d'autre part à un hypofonctionnement du sympathique, ce dernier étant devenu moins excitable par suite du défaut de son stimulant spécifique, l'adrénaline, que les capsules lésées ne produisent plus en quantité suffisante.

CHAPITRE III.

Syndromes surrénaux dans les infections et les intoxications aiguës.

Sommaire. — Fréquence des altérations surrénales dans les infections et les intoxications aiguës. — I. Syndromes surrénaux dans les infections aiguës : insuffisance surrénale au cours de la diphtérie, de la scarlatine, de la fièvre typhoïde, des affections streptococciques, pneumococciques. — Caractères des manifestations capsulaires dans les infections ; la mort subite. Pronostic, diagnostic et physiologie pathologique de ces complications.

II. Syndromes surrénaux dans les intoxications aiguës. Lésions des surrénales consécutives à la narcose chloroformique ; accidents post-opératoires et leurs relations avec l'insuffisance surrénale. — Importance de ces notions au point de vue thérapeutique.

Les recherches poursuivies dans ces dernières années ont permis de rattacher à un trouble fonctionnel des surrénales un certain nombre d'états pathologiques restés jusque là indéterminés. Nous voulons parler, en particulier, de symptômes observés au cours des infections et des intoxications aiguës, et qui, attribués auparavant à des causes très diverses, relèvent en réalité d'une déficience des organes surrénaux. Les manifestations symptomatiques que nous allons envisager présentent une allure particulière en raison de leur apparition au cours d'une maladie en évolution, et, de ce fait, se différencient au premier abord des syndromes surrénaux nettement individualisés dont nous avons fait antérieurement l'étude. C'est là une raison qui nous a engagés à consacrer spécialement quelques pages à cette question qui présente d'autant plus d'intérêt qu'elle est toute d'actualité.

Syndromes surrénaux dans les infections aiguës.

La rougeole, la diphtérie, la fièvre typhoïde, la scarlatine surtout, ont souvent donné l'occasion d'observer des accidents mortels dont la pathogénie reste obscure et qui sont attribués à une myocardite suraiguë, à une paralysie bulbaire, à un phénomène d'inhibition, etc.... Ces différentes expressions satisfont d'autant moins l'esprit qu'elles ne répondent, le plus souvent, à aucune manifestation anatomo-pathologique réelle. Aujourd'hui, grâce à de nombreux travaux, au premier rang desquels il faut surtout signaler ceux de Sergent, on a pu rattacher dans bien des cas ces complications des maladies infectieuses à l'insuffisance des glandes surrénales dont les altérations fréquentes avaient déjà été démontrées dans les infections et les intoxications expérimentales.

Dans l'étude anatomo-pathologique des surrénalites aiguës, nous avons longuement insisté sur les lésions capsulaires relevées chez l'homme au cours des différentes maladies infectieuses, et reproduites expérimentalement chez l'animal. A côté des divers types de lésions cellulaires, dont ces organes peuvent être le siège, on doit signaler la fréquence des foyers hémorragiques microscopiques ou des épanchements sanguins volumineux. Il ne faut pas oublier, en effet, que les maladies infectieuses constituent la cause la plus habituelle des hémorragies surrénales, et à celles-ci doivent être rattachés, comme nous allons le voir, les accidents aigus et même foudroyants que l'on peut observer au cours ou au déclin des grandes infections.

C'est dans les maladies infectieuses les plus variées qu'on a pu relever les manifestations symptomatiques par lesquelles peuvent se traduire ces lésions inflammatoires aiguës.

Au cours de la *diphtérie,* l'insuffisance surrénale aiguë joue un rôle prépondérant dans la production des accidents graves décrits par Sevestre et par Marfan sous le nom de syndrome secondaire de la diphtérie maligne. Les observations de Méry, Weill et Parturier, Martin et Darré, Ribadeau-Dumas et Harvier, celle plus récente de Castaigne, fournissent la preuve que les lésions surrénales doivent être incriminées souvent dans la pathogénie de

certaines aggravations survenant brusquement au cours de cette maladie.

Les fièvres éruptives s'accompagnent très fréquemment de lésions des surrénales. HUTINEL signalait en 1909 un exemple typique d'insuffisance surrénale au cours de la *scarlatine* et montrait qu'il fallait peut-être voir dans la déficience capsulaire la cause des accidents foudroyants et de la mort subite qui, dans cette maladie, surprennent assez fréquemment le médecin. MAY, SERGENT et RIBADEAU-DUMAS avaient d'ailleurs signalé déjà la participation possible de la surrénale au cours de la scarlatine. Depuis, d'autres auteurs, TIXIER et TROISIER, COMBY, RIBADEAU-DUMAS et HARVIER, GRYSEZ et DUPUICH, ont apporté à ce sujet de nouveaux documents.

Il est vraisemblable que certaines manifestations graves, apparues au cours de la *variole,* doivent être également mises sur le compte des lésions capsulaires que l'on peut déceler dans cette maladie.

Dans la *fièvre typhoïde*, l'insuffisance surrénale est également fréquente et parmi les éléments symptomatiques essentiels de l'état typhique, il est tout un groupe de manifestations qui permettent de soupçonner la participation constante, plus ou moins marquée dans chaque cas particulier, de ces localisations capsulaires de la toxi-infection éberthienne. Tels pourraient être l'abattement, la prostration, la torpeur, l'hypotension artérielle et la ligne blanche parfois constatée (SERGENT). A un degré plus marqué, viennent s'ajouter la stupeur, l'asthénie cardio-vasculaire, la lipothymie, la syncope, le collapsus, et il y a lieu de penser que certaines formes adynamiques et cardiaques de la fièvre typhoïde sont sous la dépendance d'une altération surrénale. En faveur de cette manière de voir plaident les faits très instructifs signalés par JOSUÉ, FORTINEAU, SERGENT, KHOURY, RIBADEAU-DUMAS et HARVIER, CHAUVET ; la mort subite d'origine surrénale peut même se produire, les observations de CASTAIGNE et GOURBAULT, de SERGENT, en constituent des exemples typiques.

L'*érysipèle* (OPPENHEIM et LOEPER, LESNÉ, GÉRARD et FRAMON), les *oreillons* (CAUCHOIX), le *choléra asiatique* et la *fièvre de Malte* (NAAMÉ), la *pneumonie* et la *broncho-pneumonie* (RIBADEAU-DUMAS et HARVIER), la *pneumo-baccillémie* de Friedlander (SICARD), la *rage* (PIRONE), le *typhus exan-*

thématique (Henry), les *streptococcies* (Talbot, Blaker et Bailey), peuvent également s'accompagner de surrénalites conduisant à des symptômes d'insuffisance plus ou moins accentués.

Caractères des manifestations surrénales dans les infections. — L'insuffisance surrénale peut se manifester à toutes les périodes des maladies infectieuses ; on l'a signalée à leur début, au cours de leur évolution, à leur déclin, et parfois même pendant la convalescence. Elle apparaît en général brusquement : de tous les symptômes qui l'annoncent, l'asthénie et les troubles cardio-vasculaires sont les plus importants. Le malade git sans mouvement dans son lit, il éprouve une grande lassitude, une fatigue insolite ; en même temps les extrémités sont souvent froides, livides et cyanosées ; le pouls devient dépressible, rapide, irrégulier, le cœur bat faiblement et ses bruits sont sourds. La pression artérielle présente une chute considérable, elle tombe à 12,8 cent. de mercure ; il y a tendance aux vertiges et aux syncopes. Chez les enfants surtout, les troubles gastro-intestinaux viennent compliquer ce tableau : les vomissements peuvent devenir incessants, la diarrhée jointe aux douleurs abdominales violentes peut parfois suggérer l'idée d'une complication péritonéale, en particulier au cours de la fièvre typhoïde.

Les troubles nerveux sont variables, agitation, délire, coma, peuvent se succéder chez le même malade.

La température subit en général une chute, parfois extrêmement marquée. Enfin on a noté l'apparition d'érythèmes divers, scarlatiniforme, morbilliforme ou polymorphe.

L'issue fatale peut survenir ainsi dans un laps de temps assez court, de un à quelques jours, elle peut être subite ; mais la mort n'est pas toujours la terminaison de cette insuffisance surrénale aiguë. Bien au contraire, des faits déjà nombreux prouvent que la guérison est possible, surtout lorsqu'a été appliqué de bonne heure le traitement opothérapique.

Les complications surrénales au cours des maladies infectieuses ne se présentent pas toujours avec un caractère aussi dramatique et certains symptômes peuvent seuls

se manifester. L'accélération brusque du cœur, l'abaissement de la pression sanguine, un état anormal de dépression sont souvent les seuls signes par lesquels se traduisent les altérations capsulaires.

On comprend l'intérêt que présente pour le clinicien le diagnostic de l'insuffisance surrénale survenant au cours des maladies infectieuses aiguës. Les symptômes que nous venons de signaler permettront, dans la majorité des cas, de l'établir. Mais il faut avouer que bien des fois le syndrome de l'insuffisance capsulaire se trouve en quelque sorte noyé dans l'ensemble des symptômes propres à la toxi-infection au cours de laquelle il éclate. Quoiqu'il en soit, les aggravations subites se manifestant au cours des infections doivent engager le médecin à noter et à rechercher de parti pris les signes de l'insuffisance surrénale, en particulier les troubles cardio-vasculaires, l'existence possible de la ligne blanche de Sergent. Le traitement opothérapique, dans les cas douteux, peut d'ailleurs jouer un rôle important comme moyen de diagnostic ; et il y a intérêt, comme nous le verrons, à utiliser systématiquement, au cours des toxi-infections, la médication surrénale ou adrénalinique, suivant en cela la méthode employée depuis plusieurs années déjà par Rolleston, Netter, dans la diphtérie ; Sergent, Josué, Carnot, dans la fièvre typhoïde, etc...

Dans bien des cas, en effet, le *pronostic* dépend du plus ou moins de rapidité avec laquelle le médecin aura eu recours à cette médication rationnelle. Mais si, à la suite des atteintes légères, les glandes surrénales sont capables de recouvrer leur intégrité, les lésions profondément destructives et, en particulier, les grandes hémorragies portant sur les deux capsules entraînent fatalement la mort. De toutes façons on doit donc considérer que le pronostic de l'insuffisance surrénale confirmée est une complication grave des maladies infectieuses et, même dans les cas où la guérison a paru se produire, il y a lieu de craindre que dans l'avenir, les lésions capsulaires continuant à évoluer puissent être le point de départ d'une véritable insuffisance chronique. Nous avons dit, en effet, que souvent dans les antécédents des sujets atteints de syndromes surrénaux on relève l'existence d'une maladie infectieuse dont on ne saurait nier l'action prédisposante.

Physiologie pathologique des syndromes surrénaux dans les infections. — La pathogénie de l'insuffisance surrénale au cours des infections est parfaitement élucidée : si, dans quelques cas, les glandes lésées par un processus dégénératif antérieur sont, pour ainsi dire, prédisposées aux altérations que les microbes ou leurs toxines peuvent y produire, le plus souvent l'action de ces facteurs suffit, à elle seule, pour léser de façon plus ou moins profonde le parenchyme capsulaire jusque là absolument indemne.

Nous avons montré déjà que les toxines étaient capables d'entraîner des dégénérescences importantes des surrénales ; et les expériences nombreuses faites en particulier à l'aide de la toxine diphtérique ont permis de reproduire tous les stades des surrénalites. D'autre part, on a pu mettre en évidence la présence, au milieu des éléments glandulaires de la surrénale, des microorganismes les plus divers.

L'insuffisance capsulaire n'est d'ailleurs pas démontrée seulement au point de vue anatomique ; fonctionnellement les glandes sont nettement inférieures à leur tâche. La réaction chromaffine et l'adrénaline peuvent faire entièrement défaut dans les surrénales au cours des infections, chez l'homme comme chez l'animal. Cette notion a été parfaitement établie, soit en utilisant les procédés chimiques de dosage de l'adrénaline, soit en recherchant l'action sur la pression des extraits de glandes provenant d'animaux soumis à des infections variées. Langlois, Luksch, Porax, ont constaté ainsi que les capsules de cobayes ou de lapins, après injections de toxine diphtérique ou de virus rabique, fournissent un extrait qui reste presque sans effet sur la pression artérielle. Nous avons vu également que des surrénales humaines, au cours des infections aiguës, présentent une diminution notable de leur pouvoir hypertensif.

Il est donc parfaitement établi aujourd'hui que, dans nombre de cas, certaines complications des maladies infectieuses reconnaissent pour cause des altérations surrénales. Cependant, malgré la fréquence de ces localisations capsulaires des processus infectieux, on ne doit pas généraliser à tort et conclure que dans toutes les infections les accidents graves reconnaissent toujours une origine surrénale. Bien des fois les capsules ne sont atteintes que

superficiellement ou restent même indemnes ; et il ne faut pas oublier que les lésions d'autres glandes ou organes, hypophyse, thyroïde, foie, reins et pancréas, peuvent être également incriminées dans la pathogénie de ces complications des maladies infectieuses. Triboulet, enfin, vient de montrer que l'insuffisance du tractus digestif possède également à ce sujet une importance qui ne le céderait en rien à celle de ces insuffisances polyglandulaires aiguës.

Syndromes surrénaux dans les intoxications aiguës.

L'anatomie pathologique et l'expérimentation nous ont montré que les intoxications aiguës déterminaient des lésions destructives profondes des glandes surrénales qu'on peut rapprocher de celles que produisent les toxines microbiennes. Si, chez l'homme, au cours d'empoisonnements par le sublimé, par le phosphore, par exemple, on a pu relever également des altérations dégénératives des capsules, on doit reconnaître qu'en général il est difficile de distinguer, parmi les symptômes graves qui caractérisent ces intoxications, ceux qui peuvent être sous la dépendance de l'insuffisance capsulaire.

Dans ces dernières années, les recherches cliniques et expérimentales se sont accordées cependant pour démontrer que certains accidents, quelquefois mortels, survenant chez les opérés à la suite de l'anesthésie chloroformique peuvent être mis sur le compte de l'insuffisance surrénale. Cette question, déjà envisagée à l'étranger, a été particulièrement étudiée en France, dans une série de travaux par Delbet et ses élèves. Parkinson, en 1907, avait constaté déjà chez trois individus morts brusquement après des opérations que les capsules surrénales ne contenaient plus d'adrénaline. En 1908, Wiesel établit que la narcose au chloroforme ou à l'éther entraîne la disparition de la réaction chromaffine. Mais, huit à douze heures après, la médullaire récupère sa propriété. En 1910, Savariaud, Pellot et Tinel trouvent de grosses hémorragies surrénales chez un enfant ayant succombé quelques heures après une intervention chirurgicale. En 1912, enfin, Delbet, Herrenschmidt et Beauvy ont confirmé cliniquement et expérimentalement le rôle nocif du chloroforme sur les capsules surrénales.

Ces auteurs ont établi tout d'abord que, chez l'animal, après chloroformisation mortelle ou après anesthésie chirurgicale, la teneur des capsules surrénales en chloroforme est considérable, dépasse celle du sang. ce fait semblant être en rapport avec les modifications présentées par la graisse surrénale. On voit en effet des modifications notables de la substance corticale dont la graisse est augmentée proportionnellement à l'intensité de l'intoxication. Quant à la chromaffinité et à l'adrénaline, elles diminuent et même disparaissent sous l'influence de l'anesthésie chloroformique.

Toutes ces lésions surrénales ont une importance nullement négligeable et jouent sans aucun doute un rôle dans la morbidité des opérés. Delbet a rapporté, d'ailleurs, des cas très nets où se manifestèrent après l'opération des signes d'insuffisance surrénale. On peut penser que le shock opératoire n'est parfois que la manifestation de l'insuffisance brusque des capsules et surtout dans ces états caractérisés par une tendance marquée au collapsus et aux lipothymies avec petitesse et défaillance du pouls. Certains cas de mort subite consécutifs à la narcose chloroformique pourraient relever également de cette même cause. Certains accidents apparaissant au cours de l'anesthésie, en particulier la syncope cardiaque, trouveraient peut-être leur origine dans la sidération brusque des capsules sous l'influence de l'anesthésique.

Il est d'autres complications assez souvent observées chez les opérés qui ont subi une anesthésie prolongée ; nous voulons parler de l'atonie intestinale post-opératoire et de la dilatation aiguë de l'estomac. Dans le cas de cette dernière, pour Sergent, on retrouverait les signes principaux de l'insuffisance surrénale aiguë : à côté des vomissements abondants, bilieux, on peut constater un abaissement considérable de la pression artérielle, le pouls est petit, filiforme, la tendance au collapsus, la présence de la ligne blanche. Enfin, ces différentes manifestations se sont trouvées singulièrement améliorées par l'emploi de la médication opothérapique, de l'adrénaline.

Sans doute, ces divers accidents ne sont pas imputables seulement aux lésions surrénaliennes ; on sait, en effet, que les anesthésiques altèrent le foie, les reins, d'autres glandes telles que la thyroïde, l'hypophyse et que ces altérations

mêmes passagères sont capables d'engendrer des accidents post-opératoires. Mais les modifications structurales importantes des capsules surrénales jouent, à coup sûr, un rôle considérable dans la morbidité des opérés et l'action nocive des anesthésiques peut se manifester avec d'autant plus de netteté que les glandes, du fait d'altérations antérieures latentes, sont déjà en état de moindre résistance.

A un point de vue pratique, on ne saurait donc trop insister sur les dangers que l'anesthésie fait courir aux sujets entachés déjà d'insuffisance capsulaire. D'autre part, on doit signaler les avantages de la méthode utilisée par certains chirurgiens, en particulier par Delbet, et qui consiste à injecter systématiquement de l'adrénaline aux opérés avant et après l'anesthésie. Ainsi a-t-on pu observer une régularisation de la narcose, une diminution et même une suppression du shock opératoire.

Comme nous venons de le voir, la connaissance de l'insuffisance surrénale, au cours des maladies infectieuses et des intoxications aiguës et subaiguës, est appelée de plus en plus à fournir au médecin praticien de précieuses indications. En rapportant à leur cause exacte des manifestations graves dont on ignorait encore la pathogénie, il lui est possible d'instituer une thérapeutique qui a fait déjà ses preuves et dont les effets sont, dans bien des cas, véritablement remarquables.

CHAPITRE IV.

Système surrénal et syndromes pluriglandulaires.

Sommaire. — Les syndromes pluriglandulaires. — Relations et associations fonctionnelles de la surrénale avec les autres glandes à sécrétion interne. — Participation du système surrénal dans les syndromes pluriglandulaires. — Rôle de la surrénale dans les états dystrophiques : surrénales et atrepsie ; surrénales et ostéomalacie ; surrénales et acromégalie ; surrénales et infantilisme. — Les dystrophies surréno-génitales : classification, formes cliniques en rapport avec les lésions dégénératives ou les formations hyperplasiques de la surrénale : 1. Progeria ; 2. Pseudohermaphrodisme, adiposité, hirsutisme, virilisme surrénal. Rôle des lésions génitales et surrénales. Importance de la localisation de ces dernières à la substance corticale. — Individualisation d'un syndrome cortico ou interréno-génital.

Sous le nom de syndromes plurigandulaires, Claude et Gougerot ont réuni, les premiers, des affections à symptomatologie variée, caractérisées au point de vue anatomique par des lésions dégénératives ou des réactions hyperplasiques de plusieurs glandes à sécrétion interne.

Dans certains de ces syndromes, on peut déceler les signes cliniques d'une altération surrénale ; tantôt ceux-ci n'apparaissent qu'à titre de manifestations accessoires, dans des affections où d'autres glandes jouent le rôle principal ; tantôt, au contraire, ils acquièrent une importance prépondérante, l'ensemble symptomatique semblant se trouver plus particulièrement sous la dépendance des modifications structurales présentées par la surrénale.

Les lésions capsulaires observées dans ces cas peuvent être, comme celles des autres glandes, la conséquence d'un même processus morbide, infections, intoxications générales de l'organisme, etc... Mais, parfois aussi, elles sont l'expression des relations et des associations fonctionnelles qui existent entre l'appareil surrénal et les autres glandes endocrines.

Nous avons déjà attiré l'attention sur les modifications structurales présentées par les glandes à sécrétion interne à la suite de la capsulectomie et de l'insuffisance capsulaire expérimentale. D'autre part, les surrénales sont, de leur côté, susceptibles de présenter des réactions manifestes consécutivement à l'ablation et aux lésions diverses du thymus, de l'hypophyse, de la thyroïde, et surtout des glandes génitales.

En effet, l'expérimentation prouve que le thymus, comme du reste les autres formations lymphatiques, sont susceptibles de présenter une hyperplasie notable dans l'insuffisance surrénale (Boinet, Matzoukis, Calogero, Targhetta). La surrénale n'offre, par contre, aucune modification appréciable après la thymectomie (Ugo Soli, Lucien et J. Parisot).

Au niveau de l'hypophyse, chez les animaux décapsulés, Boinet, Marenghi, Pende, ont noté l'augmentation des éléments glandulaires et des cellules chromophiles, la fréquence des karyokinèses ; l'état de la surrénale après hypophysectomie est encore mal connu.

L'hypertrophie de la thyroïde est inconstante après surrénalectomie ; elle a été signalée par Brown-Séquard, Boinet, Castellino, et niée par Pende et Biedl. Valenzi, récemment, a constaté la diminution de la colloïde et la congestion de la glande, altérations d'ailleurs passagères. Après thyroïdectomie, nous avons observé l'hypertrophie presque constante de la surrénale, se manifestant surtout dans les premiers temps qui suivent l'ablation de la thyroïde. Les résultats signalés après thyro-parathyroïdectomie par Marinesco et Parhon, Parhon et Goldstein, Rossi Giacinto, Alquier ne sont pas entièrement concordants puisque, pour les uns la surrénale réagit par l'hyperépinéphrie, pour les autres par l'hypoépinéphrie, avec ou sans participation de la médullaire. Ici encore, il est vraisemblable que des états différents des capsules sont en rapport avec le laps de temps écoulé depuis le début de l'expérience.

Les sympathies fonctionnelles des surrénales et des glandes génitales ont été particulièrement bien établies à l'aide de la méthode expérimentale. Nous avons vu que la gestation provoque un véritable état hypertrophique de la surrénale, marqué par l'augmentation de la graisse corti-

cale et une richesse plus grande en pigments de la zone réticulée.

L'ablation des surrénales ne détermine que des altérations peu nettes, diversement interprétées par les auteurs, au niveau des glandes génitales (Cesa-Bianchi, Pende, Parhon et Goldstein). Par contre, les récentes recherches de Silvestri et Tossatti ont montré que l'ablation d'une seule capsule provoque constamment l'avortement chez les cobayes et les lapines gestantes. Chez certaines des femelles ainsi opérées, on vit apparaître des manifestations cérébelleuses et de véritables crises éclamptiques qui s'atténuèrent et disparurent même complètement à la suite d'injections d'adrénaline. Chez une chienne ayant subi la capsulectomie unilatérale à l'âge de deux mois, Vassale vit survenir dans la suite, au cours de la gestation, de l'albuminurie, des accidents nerveux, et des vomissements. Après castration chez le cobaye mâle, Marassini a observé l'augmentation de volume des capsules. L'hypertrophie surrénale a été de même retrouvée et décrite après ovariatomie par Théodozieff, Raineri, Ciaccio, Schenk.

L'expérimentation montre donc qu'il existe des rapports plus ou moins étroits, mais manifestes, entre la surrénale et les autres glandes à sécrétion interne, chacune d'elles subissant la répercussion des états morbides qui frappent les autres. On conçoit de la sorte qu'au cours d'affections paraissant ne relever tout d'abord que de l'altération d'une seule glande, on puisse retrouver des lésions plus ou moins marquées de tout ou partie du système endocrine.

Participation du système surrénal dans les syndromes pluriglandulaires.

La maladie d'Addison, considérée comme un des types de syndrome uniglandulaire, s'accompagne cependant dans bien des cas de modifications structurales de plusieurs glandes à sécrétion interne ; les lésions de celles-ci peuvent être quelquefois assez intenses pour entraîner, à leur tour, des manifestations symptomatiques qui viennent compliquer le tableau clinique habituel de la maladie.

Un des faits les plus curieux qui aient été signalés au cours de l'insuffisance surrénale réside dans l'hyperplasie

des formations lymphatiques et du thymus en particulier. C'est à la suite des travaux de WIESEL que l'attention a été attirée sur la coexistence de l'état lymphatico-thymique avec l'atrophie et les dégénérescences capsulaires. Cepen-

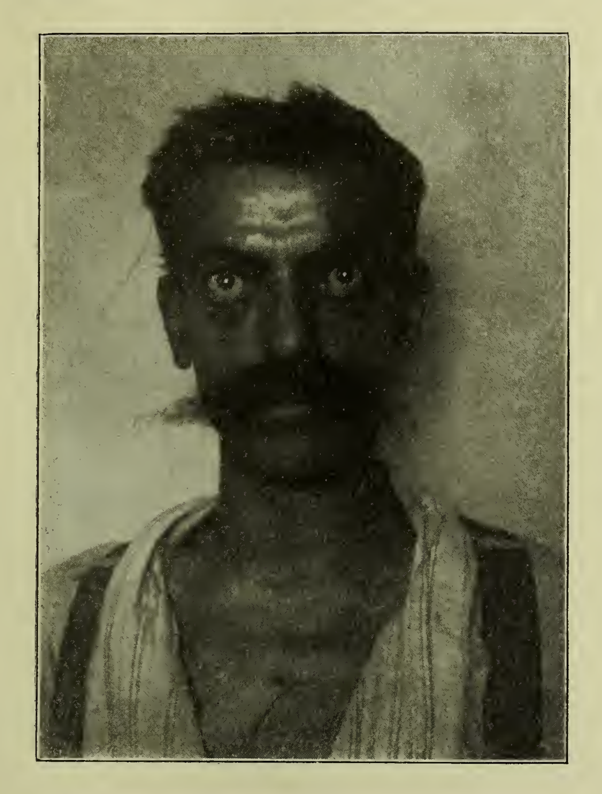


Fig. 92.
Association du goître exophtalmique et de la maladie d'ADDISON (ETIENNE).

dant, GREENHOW, dès 1865, avait noté la tuméfaction des follicules intestinaux et des plaques de PEYER ; BOINET, DEZIROT, OPPENHEIM et LOEPER l'avaient également observée. De nouveaux faits d'état lymphatico-thymique ont été rapportés plus récemment par KAHN, PULAWSKY, FABRE ; en coexistence avec l'hypertrophie des formations lympha-

tiques, on a constaté dans certains cas l'aplasie génitale, l'hyperplasie thyroïdienne ou hypophysaire.

Depuis longtemps on connaît la coïncidence de la maladie de Basedow et des troubles de pigmentation, signalée déjà par Chvostek, Drummond, Oppenheim, Eulenbourg, Kurella, Mackensie, Förster et Möbius. Cependant les cas de syndrome d'Addison confirmé coexistant avec une maladie de Basedow typique sont rares. Moutard-Martin et Malloizel (1903) ont constaté chez une jeune femme l'association des deux syndromes ; ces auteurs ont rapporté en même temps un cas analogue observé par eux dans le service de Toupet, et où l'autopsie permit de constater non seulement l'existence d'un goître thyroïdien mais également la présence d'une tuberculose capsulaire. Plus récemment, Etienne (1910), Murri (1911), Siredey et Mlle de Jong (1912), ont rapporté des observations comparables : en particulier dans le cas de Etienne les symptôme d'insuffisance surrénale chronique étaient très manifestes, la mélanodermie intense, s'accompagnant de plaques ardoisées des muqueuses (fig. 92).

Dans ces dernières années, il est une conception (ne cadrant pas avec les données cliniques précédentes) qui a été soutenue par l'École de Vienne dans de nombreux travaux (Eppinger, Falta et Rudinger, Eppinger et Hess, Kraus et Friedenthal, Ascher) et qui a été exposée et critiquée en France par Gley et Cléret ; d'après elle, le goître exophtalmique serait dû à un trouble fonctionnel de la thyroïde et des surrénales (théorie thyro-surrénale du goître exophtalmique). Il existerait, entre la thyroïde, le pancréas et le système chromaffine des relations réciproques telles que, dans l'hyperthyroïdisme, il y aurait inhibition du pancréas et stimulation du système surrénal, c'est-à-dire hypersécrétion d'adrénaline ; or, comme cette substance, on le sait, constitue un excitant remarquable du système sympathique, on s'explique parfaitement de la sorte l'hyperexcitabilité sympathique du basedowien, et les manifestations qu'elle entraîne : exophtalmie et autres symptômes oculaires, tremblement, tachycardie, sueurs, symptômes vaso-moteurs, etc.. Ces phénomènes se produiraient, d'après Eppinger, Falta, Rudinger, d'après Kraus, Friedenthal, Hoennicke, presque régulièrement chez le lapin après injection intraveineuse d'extrait thyroïdien

(alors que chez le chien, d'après Kraus, on n'obtient rien).

Le corps thyroïde, par son hyperfonctionnement sensibiliserait donc le sympathique ; mais, d'après ces auteurs, il sensibiliserait également le système autonome (pneumogastrique) comme le prouve l'antagonisme du suc thyroïdien et de l'atropine signalé pour la première fois par de Cyon.

En somme, l'hyperthyroïdisme entraînerait l'hyperexcitabilité du système nerveux par l'intermédiaire de l'hypersécrétion surrénale et l'insuffisance pancréatique, celle-ci expliquant la fréquence de la glycosurie dans la maladie de Basedow.

Mais ce ne sont là que conceptions théoriques ; on leur a fait d'ailleurs bien des objections dans le détail desquelles nous ne pouvons entrer (Fick et Pineles, Underhill et Hilditch, Gley et Cléret, etc...). Il faut remarquer cependant que si quelques auteurs ont pu déceler, en effet, dans le sang des basedowiens une quantité anormale d'adrénaline, les résultats négatifs sont également nombreux ; que l'hypertrophie surrénale n'est pas fréquente dans la maladie de Basedow et qu'au contraire, comme nous l'avons dit, on a pu noter plusieurs fois l'association de cette affection et du syndrome d'Addison. Aussi bien, certains expérimentateurs, Hoffmann par exemple, soutiennent-ils une théorie diamétralement opposée, le goître exophtalmique étant dû, pour eux, à un mélange d'hyperthyroïdisme et d'insuffisance relative des glandes surrénales. Sans doute, peut-il exister des rapports fonctionnels entre la thyroïde et le système chromaffine, comme il ressort d'un exposé général de Golstein, mais la pathogénie thyro-surrénale du goître exophtalmique n'en est pas, de ce fait, évidente.

Dans la maladie d'Addison, Benenati et Pancini ont constaté simultanément la reviviscence du thymus, l'hypertrophie de la thyroïde et de la pituitaire. En ce qui concerne l'hypophyse, d'autres auteurs ont noté également l'augmentation de volume ou la prolifération des éléments cellulaires (Oppenheim et Loeper, Thaon, Delille, Fabre). Ces faits semblent prouver, d'après Delille, que l'insuffisance surrénale s'accompagne fréquemment d'hyperactivité hypophysaire.

Au cours de la maladie d'Addison, les troubles des fonctions génitales sont fréquents et pour ainsi dire constants. Chez les femmes, l'aménorrhée est souvent signalée ; la

réapparition et la disparition des règles peuvent se trouver, comme dans l'observation de Pende, en rapport avec les périodes d'amélioration ou d'aggravation de la maladie. Chez les sujets jeunes, la puberté peut être considérablement retardée et même ne pas se produire : chez la jeune fille l'absence de menstruation a été signalée par Wollbracht et Saundby, et on a décrit des altérations atrophiques marquées et fréquentes des ovaires (Hebb, Karakascheff, Lauthling, Foster).

La grossesse est rare au cours du syndrome d'Addison ; lorsqu'elle se produit on a noté l'avortement, et la mort de la mère à la suite d'une aggravation rapide de la maladie (Barlow, Jacquet). Sergent a noté l'apparition de symptômes d'insuffisance surrénale chez des jeunes filles au moment des périodes menstruelles, et avec Lian il a montré, en se basant sur des faits personnels et sur des observations de Silvestri et Tosatti, de Zanfrognini, de Bossi et Rebaudi, de Chidichimo, de Robinson, de Regnault, le rôle important que l'insuffisance surrénale joue dans la pathogénie des vomissements gravidiques incoercibles.

Enfin, chez l'homme, les lésions dégénératives de la surrénale s'accompagnent fréquemment d'un retentissement marqué sur les glandes génitales ; l'impuissance a été observée par Marowsky, Bruno, Fleiner, Bittorf.

Toutes ces lésions des glandes sexuelles sont importantes à considérer non seulement au point de vue des perturbations qu'elles entraînent dans la fonction génitale, mais nous verrons également qu'elles peuvent être incriminées dans la pathogénie des troubles dystrophiques présentés quelquefois par les sujets atteints d'insuffisance surrénale.

Dans les différents faits que nous venons d'envisager, l'insuffisance surrénale occupe la première place, les manifestations cliniques entraînées par les altérations des autres glandes n'apparaissant qu'à titre de complications. Il est d'autres états pathologiques dans lesquels les troubles fonctionnels relèvent d'altérations pluriglandulaires associées et revêtent, de ce fait, des caractères cliniques spéciaux. Si l'on adopte la classification des syndromes pluriglandulaires proposée par Claude et Gougerot, on voit que les descriptions précédentes : insuffisance surrénale avec troubles

glandulaires associés, rentrent dans la catégorie des syndromes pauciglandulaires (ou syndromes de transition) tandis que ceux que nous allons maintenant envisager peuvent être rangés dans la classe des syndromes pluriglandulaires vrais. En raison des symptômes variés que l'on peut observer dans ces cas, il y a lieu de désigner chacun d'eux par l'indication des glandes participant à ce syndrome.

Gougerot et Gy ont ainsi étudié un syndrome thyro-testiculo-surrénal, caractérisé par l'abolition des fonctions génitales, la chute des poils, l'asthénie, la pigmentation de la peau, l'hypotension artérielle; à l'autopsie on trouva des lésions dégénératives et de l'atrophie surtout marquées au niveau de la thyroïde, des testicules et des surrénales, mais étendues aussi à la pituitaire et au pancréas. Gougerot a rapporté également la description d'un syndrome analogue, avec insuffisance thyro-ovaro-surrénale. Dalché et Galup ont, dans un cas de maladie de Paget, constaté la coexistence des signes addisoniens, d'insuffisance thyroïdienne et testiculaire. Enfin, on doit rapprocher de ces faits les observations rapportées par Fabre et par Sourdel, où on voit l'association des lésions surrénales, génitales, thyroïdiennes se manifester de façon très nette. Dans tous ces cas, la symptomatologie est éminemment variable, mais elle est caractérisée par une série de signes nets, persistants, que l'anatomie pathologique peut expliquer en décelant des altérations profondes des glandes endocrines.

Sans doute est-il possible et banal de trouver à l'autopsie de nombre de malades des modifications structurales de la surrénale, de la thyroïde, etc...; on ne devra pas, comme certains auraient tendance à le faire, conclure nécessairement à l'existence, dans ces cas, d'un syndrome pluriglandulaire. Nous croyons, en effet, avec Claude et Gougerot, que, seules, doivent être rangées sous le nom de syndromes pluriglandulaires les affections où la clinique peut reconnaître, à des signes incontestables, l'atteinte de plusieurs glandes. Il y a donc nécessité de distinguer les faits où l'examen du malade permet de démêler, grâce à des symptômes nets, la participation au syndrome de la surrénale, de la thyroïde, des testicules, etc.., des cas dans lesquels, en l'absence de troubles glandulaires cliniquement reconnaissables, les lésions constatées sont simplement des découvertes d'autopsie.

Rôle de la surrénale dans les états dystrophiques.

Il est un certain nombre d'affections caractérisées surtout par des troubles dystrophiques divers dans la pathogénie desquelles on a coutume, à l'heure actuelle, d'incriminer des lésions des glandes à sécrétion interne. Parmi celles-ci nous citerons l'athrepsie, l'ostéomalacie, l'acromégalie, l'infantilisme, où les lésions surrénales ont été fréquemment relevées ; toutefois, elles ne paraissent y jouer qu'un rôle accessoire. Par contre, il est d'autres manifestations cliniques dont l'apparition est liée plus étroitement à des modifications hypertrophiques ou atrophiques des capsules ; leur étude est de date récente et a conduit à la description d'un syndrome nouveau, désigné sous le nom de « syndrome génito-surrénal » en raison d'altérations concomitantes de l'appareil génital.

Surrénales et athrepsie. — Dans une série de recherches, nous avons montré que, chez les athrepsiques, on observe d'une manière constante des lésions dégénératives de la plupart des glandes à sécrétion interne. Sans vouloir préjuger de la nature même du processus morbide qui leur a donné naissance, on doit cependant reconnaître que ces altérations pluriglandulaires impriment un cachet spécial à la maladie et rendent compte en particulier de son évolution progressive et presque toujours fatale.

A côté de l'atrophie profonde du thymus, de la thyroïde et des parathyroïdes, on note la diminution de volume et de poids des surrénales. Ces glandes présentent une sclérose plus ou moins marquée, portant de préférence sur la substance corticale, dont les cellules ne présentent plus que de rares granulations graisseuses.

Surrénale et ostéomalacie. — Nous ne faisons que mentionner les rapports qui peuvent exister entre les altérations surrénales et l'ostéomalacie. En l'absence de fait anatomo-pathologique précis, c'est surtout l'action thérapeutique de l'adrénaline contre ce syndrome qui a engagé certains auteurs à y voir une intervention des surrénales. Bernard, dans un travail récent, a réuni une vingtaine de cas de guérison obtenue par la médication adrénalique dans

cette affection ; il est juste de remarquer avec lui, qu'à côté de ces faits positifs doivent prendre place un certain nombre d'autres où le traitement ne fut suivi d'aucune amélioration.

A ce propos, nous rappellerons que Bossi a prétendu que la capsulectomie unilatérale pouvait produire l'ostéomalacie chez les femelles pleines. Il a vu, par l'examen radiographique, s'établir une raréfaction osseuse en un laps de temps assez court. Ces expériences qui doivent être rapprochées de l'opinion soutenue auparavant par Stoelzner et B. Salge que le rachitisme dépend d'une modification dans la substance corticale des capsules surrénales, n'ont été confirmées ni par Solda ni par Silvestri et Tossatti.

Surrénales et acromégalie. — On a trouvé, en général, à l'autopsie des acromégaliques, à côté des lésions hypophysaires, des altérations de diverses glandes à sécrétion interne, en particulier des surrénales. Ballet et Laignel-Lavastine, dans deux cas, ont noté la sclérose hypertrophique avec adénome des capsules ; Roussy et Gauckler ont trouvé chez un acromégalique un adénome de la surrénale droite et un cancer de la gauche. La malade de Presbeanu présentait un adénome du volume d'une noisette dans la surrénale droite.

Au point de vue clinique, ces modifications structurales de la surrénale ne se manifestent pas, en général, par des symptômes d'insuffisance capsulaire ; pour Claude même, l'hypertension artérielle marquée observée par lui et par d'autres auteurs chez les acromégaliques en l'absence de lésions rénales, pourrait se trouver sous la dépendance de l'hyperépinéphrie. Cependant, Marañon a rapporté l'observation d'un malade atteint d'un syndrome pluriglandulaire caractérisé par les signes cliniques de la maladie d'Addison, de l'insuffisance testiculaire, en coexistence avec des symptômes de gigantisme acromégalique.

Surrénales et infantilisme. — L'expérimentation n'a pas permis jusqu'alors d'établir de façon précise si les glandes surrénales ont une action sur le développement somatique de l'individu. Rappellons cependant les résultats des expériences faites à ce sujet par Vassale, qui, chez la chienne, a constaté, à la suite de la surrénalectomie unila-

térale, dans le jeune âge, un ralentissement de la croissance. La capsulectomie totale entraîne, d'ailleurs, des accidents trop rapidement mortels pour qu'il soit possible de suivre assez longtemps les animaux opérés. D'autre part, l'insuffisance surrénale ne se présentant que rarement chez le jeune enfant ou évoluant dans ces cas rapidement, il est difficile de se rendre compte des troubles que cette insuffisance peut exercer sur le développement général de l'organisme. Quelques rares observations, cependant, peuvent être réunies dans lesquelles l'infantilisme est nettement associé à la maladie d'Addison. Morlat, dans son travail sur « Infantilisme et insuffisance surrénal » en a rapporté un cas assez démonstratif. Il s'agissait d'un malade de 19 ans, atteint depuis l'âge de 13 ans de maladie d'Addison, présentant l'aspect d'un enfant de 14 à 15 ans : l'arrêt de développement portait sur la masse totale du corps ; on notait l'absence de poils et surtout l'atrophie des testicules ; les facultés psychiques étaient rudimentaires. Dans une observation de Fabre, l'insuffisance surrénale chronique, mais fruste, remontait à 24 ans ; le malade, âgé de 33 ans, mesurait 1m53, il présentait une atrophie des organes génitaux (testicules gros comme des noisettes) et un développement peu marqué du système pileux.

Ces observations peuvent faire penser que parmi les causes multiples de l'infantilisme organique et psychique, il y a lieu de faire une place à part à l'insuffisance surrénale. Remarquons cependant que chez ces malades existaient des lésions atrophiques nettes du côté des glandes génitales ; et que l'on pourrait faire dépendre de ces lésions l'arrêt ou le ralentissement de développement observé. On sait, en effet, qu'à côté de la thyroïde, les glandes génitales jouent un rôle prépondérant dans la croissance régulière et harmonique de l'organisme.

D'ailleurs, ces altérations génitales peuvent être une conséquence de l'insuffisance surrénale : nous avons signalé, en effet, précédemment, la fréquence au cours de la maladie d'Addison de troubles divers de la fonction sexuelle. De la sorte, l'infantilisme surrénal doit actuellement prendre place parmi les syndromes pluriglandulaires.

Dystrophies surréno-génitales. — Il est des observations déjà anciennes où se trouvent signalées des lésions

associées de l'appareil génital et des surrénales. Il s'agit surtout dans ces cas de pseudo-hermaphrodisme, de troubles dystrophiques divers, parmi lesquels sont signalés l'hypertrichose, l'adiposité précoce, le gigantisme, etc... ; on note en même temps des altérations surrénales parmi lesquelles les plus fréquentes sont les tumeurs capsulaires.

Apert, en France, le premier (1910) a réuni et groupé dans une étude d'ensemble ces faits épars dans la littérature médicale. Il a réussi à établir l'existence de types pathologiques particuliers dans lesquels les lésions soit hypertrophiantes, soit atrophiantes des capsules surrénales sont en rapport avec des altérations ou des malformations de l'appareil génital. Cet essai de systématisation avait été tenté déjà en Angleterre par Bullock et Sequeira en 1905, par Guthrie en 1907 : plus récemment, Glynn en a fait une nouvelle étude (1912). On peut de la sorte concevoir un syndrome pluriglandulaire surréno-génital, où, comme nous le verrons, les altérations de la glande surrénale sont de première importance. Suivant, en effet, qu'il s'agit de lésions dégénératives et atrophiantes ou au contraire de formations à caractère hyperplasique des capsules, on a également deux grands types de manifestations cliniques dont nous allons successivement entreprendre l'étude.

1. La première catégorie de faits, concernant les troubles dystrophiques en rapport avec des lésions scléreuses et atrophiantes des surrénales, ne comprend que quelques observations, dont la première est due à Gilford (1896) : cet auteur a donné le nom de *progeria* à ce genre de dystrophie (προ γερια, vieillesse prématurée). Karakascheff (1904) en a rapporté deux nouveaux cas avec autopsie. Enfin, le sujet présenté par Variot et Pironneau à la Société de Pédiatrie (1910) et atteint, d'après ces auteurs, de nanisme, pourrait être considéré, ainsi que le dit Apert, comme un type de ce genre de dystrophie (fig. 93 et 94).

Ce qui caractérise surtout ce syndrome c'est tout d'abord l'arrêt de croissance : à 14 ans, le malade de Gilford ne mesure que $1^{m}04$ et pèse 16 kil. 540 gr. ; la petite fille examinée par Variot, âgée de 14 ans, avait une taille de $1^{m}02$ et un poids de 11 kilogr. Le sujet peut atteindre l'âge adulte en conservant cette taille et ce poids caractéristiques de

l'enfance ; cependant, les proportions relatives de la tête, du tronc et des membres ne restent pas infantiles, mais deviennent ce qu'elles sont chez l'adulte. Ce nanisme,

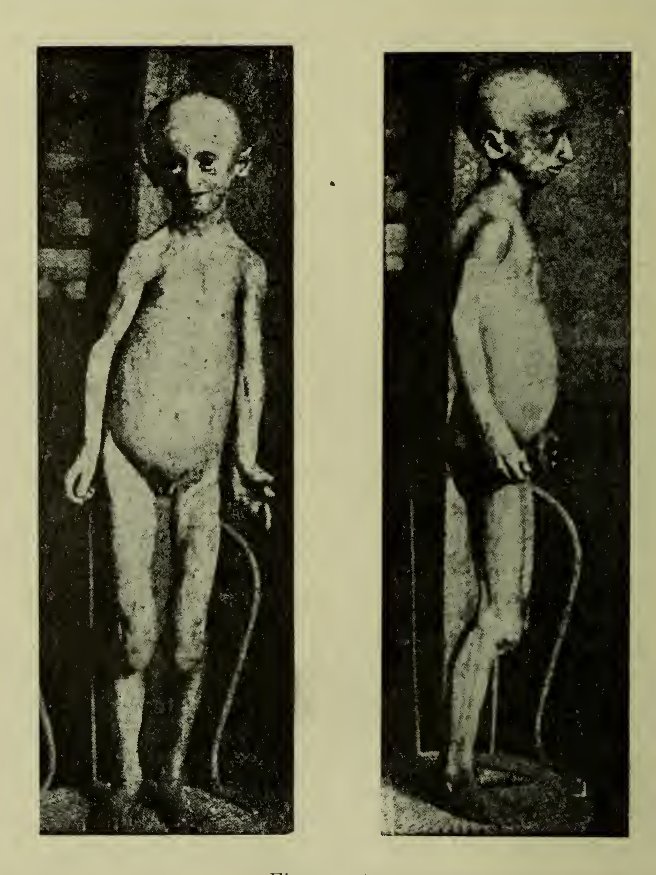


Fig. 93 et 94.
Progeria de GILFORT, nanisme sénile de VARIOT. — Fillette de 15 ans, ayant 1m02 de taille et 11 kilogrammes de poids (taille d'un enfant de 5 ans et poids d'un enfant de 2 ans) (d'après VARIOT.)

comme on le voit, se différencie nettement du nanisme des hypothyroïdiens, des achondroplases et des infantiles eunuchoïdes.

Les troubles du système pileux sont très marqués,

puisqu'il y a perte des cheveux et des poils du corps : les téguments apparaissent ainsi complètement glabres. Le pannicule adipeux sous-cutané disparaît entièrement; toutefois, les masses musculaires sont bien conservées; ainsi, dit Apert, en raison de la fonte presque absolue du tissu graisseux, ces sujets ont l'aspect d'écorchés. Il convient de signaler enfin l'état particulier de la peau qui est flétrie. Ces différentes manifestations dystrophiques, qui s'accompagnent d'une notable diminution de la faiblesse corporelle, contribuent à donner à ces malades l'apparence de véritables petits vieillards. Ainsi se trouvent légitimés les termes de progeria, de nanisme sénile, donnés pour caractériser cette affection.

Dans les trois cas où l'autopsie a été pratiquée, il existait une sclérose avec atrophie presque complète des surrénales. On a signalé également l'hypoplasie du tractus génital.

2. Nous n'avons parlé jusqu'alors que des troubles dystrophiques en rapport avec des lésions atrophiantes des capsules. A côté de ceux-ci, il en est d'autres qui se manifestent en coexistence avec des affections à type hyperplastique des surrénales.

Dès 1756, W. Cooke donne la première description scientifique d'un cas de tumeur de la surrénale compliquée d'œdipose et d'hypertrichose ; Bewern et Römhild (1802), Tilesius (1803), Otto (1856), Ogle (1864), rapportent des cas analogues. Depuis cette époque, un nombre considérable d'observations ont été publiées où l'on trouve le pseudo-hermaphrodisme associé à l'hypertrophie surrénale : on ne tarde pas à constater qu'indépendamment de cette malformation, peuvent apparaître au cours du développement des affections hypertrophiques et des tumeurs capsulaires, diverses manifestations telles que l'hypertrichose, l'adiposité précoce, etc.

Deux études d'ensemble ont été consacrées à ce sujet en France par Apert (1910) puis par Gallais (1912). A la suite de celles-ci, on remarque que les troubles dystrophiques, relevés chez les sujets porteurs de tumeurs surrénales, se présentent avec des caractères cliniques particuliers suivant l'époque à laquelle s'est manifesté le processus morbide.

a) Dans les cas où les lésions paraissent remonter aux premiers temps de la vie intra-utérine, c'est-à-dire pendant la période intra-embryonnaire, la maladie se caractérise par le pseudo-hermaphrodisme. Les observations de Krokiewitch, Meixner, Heppner, Marchand, Fibiger, de Crecchio, Engelhardt, Neugebauer, Thumin, Auvray et Mlle de Pfeffel, se rapportent à des faits de ce genre. Il s'agit, dans ces différents faits, de pseudo-hermaphrodisme féminin : en effet, les voies et glandes génitales internes sont du type féminin, tandis que les organes externes



Fig. 95.
La malade de Guinon et Bijon à l'âge de 8 ans, avant l'apparition des symptômes d'*Hirsutisme*.

rappellent le type mâle. Les sujets atteints de ces malformations peuvent atteindre un âge avancé et leur habitus extérieur, joint au développement marqué du système pileux et en particulier de la barbe, les a fait généralement considérer comme des hommes.

b) A côté de ces types cliniques particulièrement bien différenciés, il est d'autres faits concernant aussi les sujets féminins, dans lesquels les anomalies de l'appareil génital sont beaucoup moins complètes que précédemment et n'entraînent ainsi aucune erreur dans la détermination du sexe. En effet, on note surtout, à côté de l'atrophie de la glande génitale, des proportions anormales du clitoris, avec tendance vers l'aspect du type mâle. Ces cas, qui se

caractérisent également par une hypertrichose remarquable, semblent, eux aussi, en rapport avec l'apparition de tumeurs surrénaliennes mais dont le développement, beaucoup plus tardif que précédemment, remonte seule-



Fig. 96.
Syndrome surréno-génital.
La malade de Guinon et Bijon à l'âge de 12 ans.
(Hirsutisme).

ment aux derniers temps de la vie fœtale ou aux premières années de la vie.

c) Dans une troisième classe on peut ranger les sujets qui, absolument normaux dans leur première enfance ou jusqu'à l'époque de la puberté, ont présenté brusquement une accélération anormale de leur développement physique,

celle-ci se trouvant coexister avec une néoplasie surrénalienne. Dans ces cas, apparaissent les caractères sexuels secondaires du sexe véritable et d'autre part les caractères sexuels secondaires propres à l'homme. Ce fait est d'autant plus curieux qu'il s'agit, dans la plupart des cas observés

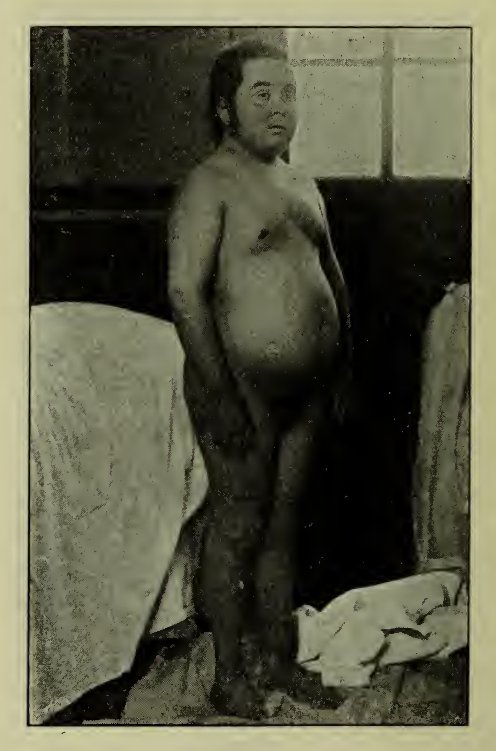


Fig. 97.
Syndrome surréno-génital.
(Même malade que figures 95 et 96).
(Guinon et Bijon).

jusqu'ici, d'individus du sexe féminin. Lorsque la tumeur évolue chez un jeune garçon, la caractéristique clinique est le développement précoce et l'hypersthénie générale. Dans le sexe féminin, on note une adiposité très marquée, l'hypertrichose à localisation spéciale (moustaches, collier de barbe, aspect général des velus). Comme le dit Apert,

le terme d'« hirsutisme » donné par GUTHRIE et EMERY exprime bien l'état particulier présenté par ces sujets.

L'instinct sexuel, la voix subissent des modifications ; on peut observer enfin l'apparition de troubles psychiques divers spécialement étudiés par GALLAIS. Les publications relatives à cette forme clinique sont déjà nombreuses ; citons celle de COLCOTT-FOX, DICKINSON, OGLE, LINSER, DOBBERTIN, TILESIUS, COOKE, BEVERN et ROMKIND, DEBEYERE et O. RICHE, ADAMS, OTTO, GAUDIER, GUINON et BIJON, GUTHRIE et EMERY, BULLOCH et SEKEIRA, WINKLER, LAUNOIS et CLAUDE, GALLAIS (fig. 95, 96, 97, 98).

d) Enfin, lorsque la néoformation surrénale a débuté après l'installation de la puberté, la maladie se manifeste uniquement par le développement du système pileux, l'adiposité, l'arrêt des règles chez la femme (BORTZ, BOVIN, LINSER, THORNTON, GOLDSCHWEND). Dans un cas à début très tardif, au moment de la ménopause, SANTI a noté seulement l'apparition d'une obésité considérable.

L'anatomie pathologique des syndromes que nous venons de passer en revue montre qu'il existe toujours, dans ces cas, des lésions hypertrophiques du tissu surrénal et des altérations atrophiques des glandes génitales.

Les lésions surrénales sont, suivant les cas, l'hypertrophie simple avec ou sans coexistence de surrénales accessoires volumineuses, l'hyperplasie adénomateuse, l'adénome bénin, l'adénome malin ou le carcinome, toutes altérations que nous avons longuement étudiées dans des chapitres précédents. Fait qui mérite de retenir tout particulièrement l'attention, il s'agit uniquement de néoformations dont le point de départ est toujours la substance cortico-surrénale, c'est-à-dire de cortico-surrénalomes. Ce qui montre bien le rôle essentiel du tissu cortical dans la pathogénie de ces différents symptômes, c'est qu'ils apparaissent en coexistence non seulement avec les lésions hypertrophiques de la surrénale elle-même, mais encore avec celles des corpuscules corticaux aberrants. On les a vus ainsi en relation avec les hypernéphromes du rein, les hypernéphromes génitaux ou para-génitaux.

Les lésions notées à l'examen des ovaires sont, en somme, d'ordre banal : elles sont caractérisées par l'atrophie

simple, la disparition presque complète des follicules de DE GRAAF, et la présence de petits kystes.

En jetant un coup d'œil d'ensemble sur les faits précé-



Fig. 98.
Syndrome surréno-génital. — Virilisme surrénal (d'après GALLAIS).

demment exposés, une conclusion s'impose, c'est la coexistence surtout dans le sexe féminin de troubles dystrophiques caractérisés par l'hypertrichose, l'adipose, le pseudohermaphrodisme, avec certaines tumeurs surrénales.

Celles-ci se développent uniquement aux dépens de la substance corticale de la capsule ou des glandules aberrantes.

La grande variabilité des symptômes observés suivant les cas s'explique d'une manière très satisfaisante par l'époque même où le néoplasme surrénal a commencé son évolution : périodes embryonnaire ou fœtale, première enfance, puberté, âge adulte et ménopause. Les troubles sont d'autant plus accentués que les lésions capsulaires sont apparues à une époque plus précoce. En réalité, on peut les grouper, de façon un peu schématique, en deux formes cliniques principales : l'une caractérisée par le pseudo-hermaphrodisme, la seconde où dominent surtout les phénomènes dystrophiques et que Gallais a justement dénommé virilisme surrénal.

Sans nous attarder au diagnostic pathogénique de ces syndromes, faisons remarquer que si leurs différents symptômes pris en particulier n'ont rien de caractéristique, leur réunion permet au contraire de les différencier d'états dystrophiques voisins et avec lesquels on pourrait les confondre : tels le syndrome adiposo-génital de Froehlich, le lobengulisme de Hutchinson, le syndrome épiphysaire de Raymond et Claude, la gérodermie génito-dystrophique de Rummo et Ferrarini, la maladie de Dercum, etc...

Conclusion. — Nous avons étudié dans les chapitres précédents les différentes formes cliniques de l'insuffisance surrénale et nous avons également montré que les lésions dégénératives des capsules pouvaient entraîner, dans certains cas, des troubles de la croissance, l'infantilisme. Il est intéressant d'opposer à tout ces faits l'étude que nous venons de faire du syndrome surréno-génital, où l'on voit les néoformations corticales s'accompagner, en l'absence de tout signe d'insuffisance surrénale vraie, de troubles dystrophiques et d'altérations génitales. Sans doute celles-ci interviennent-elles dans la pathogénie du syndrome, mais les lésions surrénales, par leur constance, et leur localisation particulière au tissu cortical, y occupent certainement une place prépondérante. Aussi croyons-nous que le complexus symptomatique déterminé par l'association de ces lésions pluriglandulaires surrénales et génitales, doit être désigné plutôt par l'expression : syndrome

surréno-génital et mieux encore par celle de *syndrome cortico* ou *interréno-génital.* De la sorte on exprime mieux le rôle exclusif joué par la substance corticale, et on entrevoit la possibilité d'isoler, parmi les syndromes surrénaux, ceux que l'on peut rattacher en propre à l'altération de l'une ou l'autre des deux portions constitutives de l'appareil surrénal, le système chromaffine et le système cortical ou interrénal.

CHAPITRE V.

Symptomatologie des tumeurs surrénales.

Sommaire. — Tumeurs capsulaires sans syndrome surrénal : symptômes généraux, symptômes locaux. — Syndromes surrénaux au cours des tumeurs capsulaires. 1. Insuffisance surrénale : forme addisonienne ; forme pure. 2. Manifestations dystrophiques : syndrome génito-surrénal ; participation de la corticale et des corpuscules corticaux aberrants dans l'apparition de ce syndrome. — Diagnostic des tumeurs surrénales dans leurs différentes formes cliniques.

La symptomatologie des tumeurs surrénales est, à l'heure actuelle, encore mal connue. Bon nombre de néoplasies capsulaires ne sont, en effet, que des trouvailles d'autopsie ; beaucoup se traduisent par des symptômes de tumeur abdominale dont il est impossible de préciser l'origine ou la localisation ; quelques-unes seulement entraînent à leur suite l'apparition des signes caractéristiques de l'insuffisance surrénale.

De ces trois catégories de faits, on comprend que seules les deux dernières aient quelque intérêt pour le clinicien.

Tumeurs capsulaires sans syndrome surrénal. — Les tumeurs primitives ou secondaires de la capsule surrénale peuvent se traduire seulement au point de vue clinique par les manifestations banales constatées au cours des cancers abdominaux : c'est ainsi que, dans la plupart des observations, on note l'amaigrissement, l'émaciation, la cachexie. Il s'agit là, évidemment, de signes bien vulgaires ; ils présentent cependant une certaine importance du fait de leur apparition précoce, et surtout lorsqu'ils s'accompagnent d'une asthénie particulièrement prononcée (observations de Sabrazès et Husnot, de Demanche). L'anémie, dans certains cas très intense, doit être retenue

(Brooks, Rolleston et Marks). L'inappétence et surtout des vomissements fréquents, se produisant sans efforts, quelquefois incoercibles, pourraient, comme dans les cas rapportés par Dickinson et Ogle, présenter quelque valeur. Les troubles intestinaux ne sont pas constants, la constipation et la diarrhée ayant été également signalées ; cependant on doit tenir compte des crises diarrhéiques prolongées pendant plusieurs jours et surtout de la stéarrhée sur la valeur diagnostique de laquelle Mayo Robson, Goldschwend ont insisté.

Les douleurs, par leurs caractères particuliers, constituent, suivant Oppenheim et Loeper, un signe plus caractéristique; elles sont localisées dans la région lombaire, à l'angle costo-vertébral, ou à l'hypochondre et s'irradient vers l'épaule, la colonne vertébrale, le creux épigastrique. Elles suivent souvent, assez exactement, le trajet des derniers nerfs intercostaux et exceptionnellement celui du génito-crural. Ce sont des douleurs en ceinture, qui peuvent être exagérées par la pression de la région lombaire, au niveau de l'espace costo-vertébral.

L'œdème des membres inférieurs a été très souvent signalé, presque dans un quart des observations publiées. Parfois simplement localisé aux régions malléolaires, on l'a vu s'étendre jusqu'à la paroi abdominale. Il est dû à la compression exercée par la tumeur sur la veine cave ; on s'explique d'ailleurs facilement son intensité et même la précocité de son apparition, si l'on songe aux rapports intimes que la surrénale droite présente en particulier avec ce vaisseau. Dans ces cas, la circulation collatérale est également manifeste, et l'ascite parfois très abondante.

La température peut fournir quelques indications : elle a été étudiée par Fraenkel, Berdach, Rosenstein, Pilliet, Robert, Israël. On a constaté fréquemment l'hypothermie, symptôme qui doit être rapproché de l'abaissement de température observable chez l'animal après surrénalectomie. La courbe thermique, habituellement, ne descend guère au-dessous de 35°; cependant, chez un malade de Galliard et Cawadias, la température atteignit seulement 34° et dans un cas d'Israël, elle n'était que de 31°4. L'hyperthermie est plus rare, se manifestant surtout, d'après Sapelier, au cours des états graves, caractérisés par la généralisation néoplasique rapide. La fièvre s'observe en

particulier dans le cas de métastases hépatiques ; d'après Israël, il en serait ainsi dans 57 °/₀ des cas. L'hyperthermie, pour cet auteur, prend une importance assez grande dans le diagnostic différentiel entre les tumeurs rénales et surrénales.

On a noté souvent un certain degré de tachycardie, s'observant même dans les cas où la température est inférieure à la normale ; enfin, la pression artérielle est basse.

Ces différentes manifestations, envisagées séparément, n'ont qu'une valeur diagnostique médiocre, certaines d'entre elles telles que l'amaigrissement rapide accompagné d'asthénie, les vomissements et les crises diarrhéiques, la douleur localisée à l'hypochondre, l'hypothermie et les troubles cardio-vasculaires, méritent, surtout par leur réunion, d'attirer l'attention du clinicien et doivent l'engager à rechercher l'existence possible d'une tumeur de la région surrénale.

Le néoplasme, de petit volume, peut échapper, en effet, à toute investigation ; d'autres fois, il est perceptible à la palpation, et cette constatation apporte un fort appoint au diagnostic. Plus rarement, il est directement appréciable à la vue, dans l'hypochondre correspondant. Dans ces cas, suivant son développement, la tumeur peut déterminer des déformations plus ou moins marquées de l'abdomen et du thorax.

La tumeur surrénale, considérée par Mayo Robson comme caractéristique, peut affecter d'après Israël, trois types cliniques : *a*) logée sous le rebord costal, elle peut être confondue avec les tumeurs cystiques ou hépatiques ; *b*) elle peut être sentie en dedans et au-dessus d'un rein qui n'a changé ni de volume ni de place ; *c*) enfin, elle peut occuper la place habituelle des tumeurs du rein, cependant le contact lombaire est moins net.

Point intéressant à retenir, le néoplasme surrénal peut ne subir aucun déplacement sous l'influence des mouvements respiratoires, et, d'autre part, arrive par son développement progressif à refouler le rein hors de sa loge lombaire. Cette ptose rénale, consécutive aux tumeurs capsulaires, a été signalée par Hartmann et Lecène.

Syndromes surrénaux au cours des tumeurs capsulaires. — 1. On s'explique facilement que bon

nombre de tumeurs surrénaliennes ne s'accompagnent pas des signes de l'insuffisance capsulaire ; ces derniers, en effet, sont seulement la conséquence des lésions destructives massives des deux capsules. Or, parmi les néoplasies surrénales, les unes restent localisées à une seule glande, l'autre glande conservant sa structure normale, ou présentant même les caractères de l'hypertrophie conpensatrice. Parmi les cas de cancers bilatéraux, la plupart ont été publiés comme latents : la conservation d'une portion notable de parenchyme glandulaire sain est capable d'expliquer cette latence. Il est possible, d'autre part, que cette absence de manifestations cliniques tiennent à la persistance du fonctionnement, atypique mais suffisant, des cellules néoplasiques elles-mêmes. Nous avons montré précédemment que les tumeurs surrénales d'origine corticale ou médullaire gardent, pendant un temps assez long, les caractères principaux du tissu aux dépens duquel elles se sont développées. Enfin, on sait que dans les néoplasies d'origine médullaire, on peut mettre en évidence nettement la présence de granulations chromaffines dans les cellules néoplasiques, et d'autre part que certains auteurs y ont décelé des quantités notables d'adrénaline (Hoffmann et Jakson, Kasogledoff).

Parmi les symptômes précédemment étudiés, il en est quelques-uns dont la présence peut être rattachée à l'insuffisance surrénale. Mais, est-il besoin de faire remarquer que la plupart des néoplasies abdominales sont capables d'entraîner elles aussi des manifestations identiques, en particulier les vomissements, les crises diarrhéiques, l'asthénie, les troubles cardio-vasculaires, etc... On ne peut donc à proprement parler de syndrome surrénal que quand celui-ci se trouve représenté par l'association des signes cliniques de l'insuffisance capsulaire. C'est surtout l'apparition d'une pigmentation anormale de la peau qui a incité les cliniciens à rechercher les signes de l'insuffisance surrénale ; le syndrome addisonien est, en effet, au cours des cachexies cancéreuses, beaucoup plus facile à déceler que le syndrome d'insuffisance pure et on s'explique par là même que ce dernier ait été beaucoup plus rarement signalé. Remarquons cependant que chez de tels malades, la pigmentation n'est pas nécessairement l'indice d'une altération capsulaire ou péri-capsulaire, elle peut n'être que la mani-

festation cutanée d'une tumeur mélanique banale, comme dans les cas de Panné, de Mollard.

Les observations anciennes de Mettenheimer, Addison, Peacock, Besnier, Duclos, se rapportant à des syndromes addisoniens secondaires aux tumeurs surrénales, ne sont pas, comme l'a montré Ball, à l'abri de toute critique, tant au point de vue clinique qu'anatomique. Ball, en effet, sur 183 observations de maladie bronzée qu'il relève, coïncidant avec des lésions surrénales, ne trouve le cancer que sept fois, et ces sept cas sont contestables. Au contraire, sur 72 cas de lésions surrénales latentes, il a rencontré le cancer 33 fois, aussi conclut-il à l'absence de corrélation entre le cancer surrénal et la maladie d'Addison.

En 1902, Sergent et Bernard concluent que les observations publiées depuis le travail de Ball sont justiciables des mêmes réserves, telles celles de Panné, Sapelier, Collinet, Pétroff. Cependant, les faits de Dagonet, de Dickinson semblent déjà plus convaincants. Boinet et Olmer, Sabrazès et Husnot, Gouget et Thibaut, ont rapporté plus récemment l'histoire de malades atteints de tumeurs secondaires des surrénales, ayant présenté le tableau clinique typique du syndrome d'Addison. Ces cas, parfaitement étudiés, fournissent la confirmation incontestable des relations étiologiques existant entre la maladie d'Addison et le cancer surrénal.

La destruction rapide des deux surrénales par dégénérescence néoplasique généralisée à chacune d'elles, ou, dans le cas de tumeurs localisées à une seule glande, la destruction de la capsule restée normale par un processus toxique ou infectieux, est capable d'entraîner l'apparition d'un syndrome aigu d'insuffisance surrénale. Chaillous, en 1897, avait déjà signalé la mort rapide, à la suite d'une infection, d'un homme porteur d'un cancer surrénal double ; mais ce sont surtout les observations de Breton (1905) concernant un fait de sarcomatose surrénale bilatérale, et de Galliard et Cawadias (1908) qui prouvent l'existence possible de cette forme symptomatique du cancer surrénal. L'observation rapportée par Galliard et Cawadias est particulièrement instructive : le néoplasme n'ayant détruit qu'une seule glande, l'autre capsule jusque là suffisante à sa tâche, fut lésée secondairement par une infection banale. Ainsi fut créée une insuffisance surré-

nale aïgue qui se manifesta cliniquement par l'évolution symptomatique décrite par Sergent sous le nom de forme pseudo-cholérique de l'insuffisance surrénale.

2. Indépendamment des symptômes d'insuffisance surrénale, le développement des tumeurs capsulaires peut s'accompagner de manifestations dystrophiques particulières, dont on a rapporté d'assez nombreuses observations au cours de ces dernières années. Ces troubles sont liés non seulement à des modifications structurales de la surrénale, mais encore à des altérations des glandes génitales : cet ensemble symptomatique décrit par Gallais sous le nom de syndrome génito-surrénal a été précédemment étudié au chapitre des syndromes pluriglandulaires et nous ne saurions revenir ici sur sa description.

Nous devons cependant faire remarquer que ces faits concernent des altérations néoplasiques développées exclusivement au niveau de la corticale surrénale. Il s'agit suivant les cas d'adénome, d'épithélioma, de carcinome, toutes tumeurs d'origine corticale. Ce syndrome a été relevé également en coexistence avec des hypernéphromes du rein, et certaines néoplasies abdominales ou pelviennes développées aux dépens de corpuscules corticaux aberrants.

Ainsi se trouve constitué dans la symptomatologie des tumeurs surrénales un nouveau groupe de signes cliniques qui se distingue nettement par ses caractères généraux de l'insuffisance surrénale vraie. Son apparition semble être plutôt en rapport avec des lésions d'ordre hyperplastique (hypertrophie simple, hypertrophie adénomateuse, adénome, etc...) siégeant au niveau du tissu cortical ; ainsi est-il possible de distinguer un syndrome lié aux altérations de la corticale, dans lequel le tissu médullaire ou chromaffine ne paraît jouer aucun rôle.

L'ensemble de ces divers symptômes qu'entraînent les tumeurs surrénales peut permettre, à l'heure actuelle, dans bon nombre de cas, de fixer un *diagnostic* précis. Celui-ci est pour ainsi dire impossible en l'absence de tout signe physique de tumeur, et en présence seulement des manifestations cliniques banales qui accompagnent l'évolution des néoplasies de la cavité abdominale. L'apparition d'une tumeur siégeant dans la région des hypochondres ne suffit pas non plus à entraîner le diagnostic si tout signe d'insuf-

fisance surrénale fait défaut. Sans envisager les différentes néoplasies qui, par cette localisation, peuvent être confondues avec les cancers capsulaires, rappelons qu'il faut faire une place principale à celles du rein. Dans ces cas, le cathétérisme urétéral, l'examen cytologique et chimique des urines doivent toujours être pratiqués. La radioscopie et la radiographie peuvent rendre de réels services surtout lorsques certaines portions du néoplasme ont subi l'infiltration calcaire, ou quand les tumeurs, par leur densité spéciale, offrent une opacité plus grande aux rayons. Rappelons, à ce sujet, que les productions de tissu osseux signalées dans les néoformations surrénales auraient été facilement mises en évidence par ce procédé. Nous ne saurions trop insister enfin sur les avantages que les rayons X peuvent rendre dans le diagnostic des affections capsulaires en général, dans les maladies chroniques et la tuberculose en particulier où l'infiltration calcaire de la glande serait ainsi facilement décelée.

Les seuls signes qui, en définitive, permettent de conclure à l'existence d'une néoplasie d'origine surrénalienne, résident en l'apparition des syndromes surrénaux. De la sorte il est possible, comme nous l'avons vu, non seulement d'arriver à ce diagnostic, mais de préciser également, dans une certaine mesure, la localisation de la tumeur à la zone corticale (symptômes dystrophiques) ou sa généralisation à toute la glande, que caractérisent le syndrome d'Addison ou les syndromes d'insuffisance pure.

CHAPITRE VI.

Les glandes surrénales en médecine légale.

Sommaire. — Importance qu'il y a, pour le médecin légiste, a bien connaître la pathologie surrénale. — I. Détermination des causes de la mort : mort subite et lésions capsulaires. — II. La responsabilité médicale dans ses rapports avec les altérations surrénales. — III. Traumatisme et insuffisance surrénale; utilité de ces notions dans les accidents du travail. — IV. La docimasie surrénale, procédé permettant le diagnostic de la mort rapide et de la mort lente.

La notion de l'insuffisance surrénale n'est pas importante à connaître seulement pour le médecin praticien ; elle intéresse également au plus haut point le médecin légiste. Ce dernier ne saurait, en effet, négliger au cours des autopsies l'étude systématique des capsules surrénales, le polymorphisme des symptômes par lesquels se traduisent les lésions capsulaires étant, en particulier, capable d'égarer les recherches et d'entacher ainsi d'erreur les conclusions de son expertise.

Quelques auteurs, Sergent et Bernard, Oppenheim et Loeper ont déjà insisté sur ce point et, au Congrès de Médecine légale de Bruxelles, en 1910, Cevidalli reconnaissait qu'il y a lieu de donner aux surrénales, en médecine légale, une importance plus considérable que celle qu'on leur accordait autrefois. Aussi croyons-nous utile de consacrer à ce sujet quelques pages.

Il est possible de répartir en trois catégories principales les faits dans lesquels les lésions surrénales peuvent retenir l'attention du médecin légiste. Celui-ci pourra, en effet, être appelé à incriminer l'altération de ces glandes :

1° Dans la détermination des causes de la mort ;
2° Dans l'évaluation de la responsabilité médicale ;
3° Dans certaines complications des accidents du travail.

Nous signalerons enfin les avantages que l'on peut retirer d'une méthode nouvelle, la docimasie surrénale, dans le diagnostic entre la mort rapide et la mort lente.

I. **Détermination des causes de la mort.** — Dans tous les cas où, la cause de la mort étant inconnue, le médecin expert est appelé à la déterminer, un examen minutieux des capsules surrénales s'impose.

Nous avons vu, dans les chapitres précédents, que la mort subite constituait une terminaison relativement fréquente des affections surrénales. Lorsque les signes classiques de l'insuffisance capsulaire se sont manifestés antérieurement, il est facile de rattacher l'issue fatale à sa véritable cause. Il n'en est plus de même quand la mort survient brusquement, à la façon d'un ictus apoplectique, ou quand elle se trouve précédée de symptômes divers qui peuvent égarer le diagnostic. On connaît un certain nombre d'observations dans lesquelles des sujets, en pleine santé, ont été subitement frappés de syncope puis de coma et succombèrent après quelques heures sans que rien, dans l'examen médical, ait pu faire soupçonner la cause de la mort. A l'autopsie, les seules lésions constatées siègent au niveau des glandes surrénales : elles sont représentées par la tuberculose caséeuse bilatérale, et surtout par les grandes hémorragies capsulaires. A ce sujet, un fait de Laignel-Lavastine est particulièrement instructif : un homme de 47 ans, bien portant jusque là, tombe sans connaissance dans la rue ; il est amené dans le coma à l'hôpital, et succombe douze heures après : à l'autopsie, on constate seulement une hémorragie double des surrénales. Un cas de Arnaud est entièrement superposable au précédent.

D'autres fois, la mort est précédée de manifestations nerveuses, de crises épileptiformes, qui pourraient engager l'expert à porter plus particulièrement son attention du côté des centres encéphaliques, alors que là aussi la seule altération à incriminer siège dans les capsules.

Certains faits prêtent plus encore à confusion et peuvent être la cause de graves erreurs. Il est, en effet, une insuffisance surrénale aiguë dans laquelle on peut voir survenir la mort rapide avec une symptomatologie qui peut bien en imposer pour une intoxication. Nous avons dit déjà que dans l'insuffisance capsulaire aiguë, l'intensité des douleurs

abdominales, les vomissements, la diarrhée abondante, le refroidissement des extrémités, l'hypothermie et l'irrégularité du pouls, ont pu faire songer souvent à un empoisonnement accidentel, volontaire ou criminel. L'autopsie, seule, en découvrant la lésion surrénale permet de lever les doutes et de poser rétrospectivement le diagnostic (cas de Sergent et Bernard, de Arnaud).

Des lésions capsulaires, en particulier des hémorragies, peuvent entraîner la mort subite des jeunes enfants. Lorsque celle-ci survient sans symptômes prodromiques, l'hypothèse d'un infanticide peut être envisagé. Dans une observation de Mattei, un nouveau-né de trois à quatre jours meurt subitement, et à l'autopsie on trouve une volumineuse hémorragie surrénale. Un cas de Friedler se rapporte à un enfant de cinq jours, mort en quelques minutes, après avoir présenté une dyspnée intense ; il s'agissait, là encore, d'un hématome capsulaire. Valleix a signalé des lésions hémorragiques identiques chez un enfant de sept jours qui succomba après deux courtes convulsions et des symptômes d'asphyxie. Dans de pareils cas, une mort aussi rapide peut éveiller à tort des soupçons, et entraîner une expertise médico-légale.

De tous ces faits il résulte qu'au cours des autopsies judiciaires dans lesquelles la cause de la mort échappe de prime abord, il y aura lieu de porter toujours l'attention sur les glandes surrénales, alors même que les soupçons ou les indications fournies incitent à diriger les investigations vers d'autres organes, à rechercher les signes d'un empoisonnement, etc...

II. **Responsabilité médicale et lésions surrénales.** — Des accidents d'insuffisance surrénale quelquefois mortels peuvent, comme nous l'avons dit (chapitre III), apparaître à l'occasion d'un traumatisme opératoire, après anesthésie, etc...

Bon nombre de cas de mort constatée dans les heures ou les jours qui suivent une opération chirurgicale, et attribuée au shok opératoire, sont dus en réalité à une insuffisance surrénale d'origine toxique et, à ce sujet, nous avons vu l'action nocive exercée par le chloroforme sur le tissu chromaffine.

Mais, rappelons également que des opérations même insignifiantes ont pu déterminer la mort rapide chez des malades porteurs de lésions surrénales latentes. C'est ainsi que le malade de Binot, opéré pour une simple fistule anale, meurt subitement dès qu'il est rapporté dans son lit ; il était atteint de caséose diffuse bilatérale des capsules. Nous avons signalé d'autres observations comparables (Doléris et Malartic, Broca).

Quelle est, dans ces cas, la responsabilité qui incombe au chirurgien ? Sans doute, on ne saurait l'incriminer lorsque la lésion capsulaire ne s'est traduite, auparavant, par aucune manifestation clinique. Mais, il n'en est plus de même quand l'existence de symptômes précis, aurait permis le diagnostic d'insuffisance surrénale. A ce sujet, on peut dire en effet, avec Sergent, que le médecin doit systématiquement rechercher la part qui peut revenir à l'insuffisance surrénale avant de demander ou d'autoriser une opération quelconque, car il y a grand danger à intervenir chez un individu dont les capsules sont insuffisantes.

III. **Accidents du travail et lésions surrénales.** — Un certain nombre d'observations prouvent que les syndromes d'insuffisance capsulaire peuvent avoir une origine traumatique. Il convient donc de préciser le rôle qui revient au traumatisme dans la genèse des lésions capsulaires, cette question étant particulièrement intéressante dans les cas d'accidents du travail.

1. En premier lieu, le traumatisme peut être suivi, à brève échéance, après quelques heures ou quelques jours, d'accidents aigus mortels, et l'autopsie prouve que la mort est due aux lésions profondes des surrénales. Suivant leurs caractères, celles-ci doivent être réparties en deux groupes principaux.

a) La plupart des observations dans lesquelles le traumatisme a précédé l'éclosion des accidents d'insuffisance aiguë, ont trait à des sujets porteurs d'une lésion chronique ancienne, la tuberculose caséeuse le plus habituellement, ne s'étant jusqu'alors manifestée par aucun signe clinique appréciable ; tel est le cas dans l'observation de Sharp : il

s'agit d'un peintre en bâtiments, jusqu'alors bien portant en apparence, qui tombe de son échelle sur le dos, présente rapidement des accidents apoplectiformes, entre dans le coma et sucombe en quelques heures ; à l'autopsie on ne trouve aucune lésion, cérébrale ou autre, en dehors d'altérations caséeuses des deux capsules.

Si on peut, jusqu'à un certain point, invoquer dans la genèse de ces accidents les phénomènes d'inhibition provoqués par le traumatisme chez un individu dont la sécrétion surrénale est défaillante, il convient cependant de rappeler à ce sujet qu'au cours d'affections destructives chroniques des capsules, restées silencieuses, la cause la plus insignifiante est capable à elle seule d'entraîner l'apparition des signes d'insuffisance aiguë. Le traumatisme ne joue donc, dans ces cas, qu'un rôle secondaire ; il ne fait que hâter tout au plus l'apparition d'accidents qui devaient nécessairement produire la mort à plus ou moins brève échéance.

b) Mais il est quelques faits, plus rares sans doute, où les lésions capsulaires sont manifestement sous la dépendance du traumatisme : il s'agit, dans ces cas, d'hémorragies capsulaires uni- ou bilatérales. Hervey, Mattei, en ont rapporté des observations très nettes. Chez un jeune homme de 19 ans qui avait fait une chute de 8 à 10 mètres, et mort deux jours après sans avoir repris connaissance, Mattei, par exemple, ne décèle aucune altération du cerveau, ni du cervelet, mais constate l'existence d'une grosse tumeur hémorragique de la surrénale droite.

2. A côté de ces cas où l'on peut saisir un rapport direct entre l'apparition presque immédiate des accidents et le traumatisme, on doit placer un certain nombre d'observations dans lesquelles celui-ci peut être incriminé comme facteur étiologique d'une insuffisance surrénale (avec ou sans symptômes addisoniens), survenue à plus longue échéance.

Dans la statistique de Lewin, portant sur 684 cas de maladie d'Addison, on trouve signalée 28 fois l'existence d'un traumatisme antérieur, cependant il faut noter que l'influence de ce dernier n'est pas toujours manifeste et bien précisée. Posselt, Bohrman, Stern ont rapporté récemment

de nouveaux cas dans lesquels l'évolution de la maladie peut être, plus justement, mise sur le compte d'un accident. On doit citer enfin les deux observations de Murri qui paraissent très démonstratives.

Il y a donc lieu de penser que le traumatisme est capable de jouer un rôle indiscutable dans la genèse de l'insuffisance surrénale chronique. Sans doute l'autopsie, par l'examen des lésions capsulaires, permet là encore d'apprécier à sa juste valeur l'intervention de ce facteur pathogénique. Certaines lésions des surrénales, telles que suppurations, hémorragies anciennes, kystes hématiques, compliquées de sclérose de l'organe peuvent être rapportées directement à un accident antérieur. D'autre part, la constatation d'altérations tuberculeuses ne suffit pas à mettre hors de cause le traumatisme. Si son intervention peut, bien des fois, n'être pas précisée, il faut reconnaître cependant qu'il est capable d'aider à la localisation de l'infection tuberculeuse au niveau des surrénales, et qu'il suffit à aggraver les lésions préexistantes, peu étendues encore. Mais, il ne s'agit là que d'un fait particulier de la délicate question des rapports entre le traumatisme et la tuberculose des divers organes : nous ne saurions y insister davantage.

IV. **Docimasie surrénale.** — Différentes méthodes sont utilisées, en médecine légale, pour établir le diagnostic entre la mort lente et la mort rapide. On a décrit sous le nom de docimasie hépatique (Lacassagne et Etienne Martin), de docimasie musculaire (Ottolinghi et ses élèves) des procédés basés sur la détermination de la teneur en glycogène du foie, des muscles ; celle-ci est faible et même nulle chez les sujets ayant succombé à une mort lente et se trouve, au contraire, voisine de la normale lorsque la mort est survenue rapidement. Des travaux récents ont montré que ces épreuves, sujettes à plusieurs causes d'erreur, ne possèdent qu'une valeur très relative. Cevidalli et Leoncini ont proposé une méthode fondée sur des considérations analogues ; elle consiste essentiellement en ce fait, démontré par eux, que la quantité d'adrénaline contenue dans les surrénales est variable suivant la rapidité avec laquelle s'est produite la mort.

Cevidalli et Leoncini ont établi tout d'abord que l'adrénaline présente, dans les capsules, une notable résistance aux processus post-mortels, à la putréfaction, et que les réactions colorantes propres à cette substance peuvent se prêter à sa recherche dans les tissus, même plusieurs jours après la mort. Ce n'est guère, en effet, qu'à partir de la soixante-douzième heure après le décès que se produisent des modifications dans la quantité d'adrénaline que contiennent les capsules. Ces conclusions ont été d'ailleurs confirmées par Comessati et Zanfrognini.

Pour caractériser et doser l'adrénaline dans les extraits capsulaires, Cevidalli et Leoncini ont utilisé la méthode de Cevidalli, que nous avons précédemment étudiée (voir : Partie II, Chapitre III) ; grâce à elle ils ont pu faire des dosages dont les résultats très concluants prouvent que la mort lente s'accompagne d'une diminution notable de la teneur en adrénaline des surrénales ; par contre, en cas de mort rapide, l'adrénaline est très abondante dans les extraits capsulaires. Voici d'ailleurs quelques chiffres empruntés à ces auteurs :

	MORT RAPIDE	MORT LENTE
Degrés de la réaction	Sur 100 épreuves	
Réaction intense	73.7 %	24.2 %
Réaction moyenne	26.3 %	36.4 %
Réaction faible	0	39.4 %

Facilement applicable, cette méthode, dite de la docimasie surrénale, semble pouvoir fournir des indications intéressantes ; mais, seules, de nouvelles recherches pourront nous fixer de façon précise sur la rigueur et la valeur de ce procédé au point de vue médico-légal.

CHAPITRE VII.

L'opothérapie surrénale.

Sommaire. — Notions générales. — Technique et posologie de l'opothérapie surrénale; ingestion et injection des extraits; posologie spéciale de l'adrénaline, ingestion, injection sous-cutanée et injection intraveineuse. — Indications générales, contre-indications, inconvénients de l'opothérapie surrénale. — Applications et résultats thérapeutiques de l'opothérapie surrénale. I. L'opothérapie surrénale dans l'insuffisance capsulaire : *a*) Insuffisance surrénale chronique ; *b*) Insuffisance surrénale aiguë ; *c*) Maladies pouvant dépendre d'une insuffisance surrénale. — II. L'opothérapie surrénale comme médication symptomatique : applications thérapeutiques basées sur les propriétés vaso-constrictives, angio et myotoniques, diurétiques, etc., des extraits surrénaux. — L'adrénaline et ses multiples applications en médecine, en chirurgie générale et spéciale, en obstétrique.

Dans les chapitres précédents nous avons, à dessein, passé sous silence ce qui concernait le traitement des diverses modalités de l'insuffisance capsulaire. C'est qu'en effet la thérapeutique pour ainsi dire spécifique de ces états morbides réside essentiellement dans l'utilisation des extraits glandulaires, dans l'opothérapie surrénale.

Cette opothérapie est, sans conteste, l'une des plus employées aujourd'hui et cette faveur procède d'une façon directe des notions chaque jour plus précises et plus larges que comportent la physiologie et la pathologie surrénale. Les travaux parus à ce sujet sont extrêmement nombreux, si nombreux que pour les résumer tous, un volume entier y devrait être consacré.

Nous insisterons donc plus particulièrement sur les parties de cette question qui intéressent le médecin au point de vue pratique : quand peut-on et doit-on recourir à l'opothérapie surrénale, sous quelles de ses formes faut-il la prescrire, quels sont les avantages, les inconvénients de cette médication, et quels résultats est-on en droit d'en attendre.

Technique et posologie de l'opothérapie surrénale. — L'opothérapie surrénale a été utilisée tout d'abord sous forme d'extraits injectables (préparés suivant la méthode de d'Arsonval), d'extraits frais ou secs (en ingestion), mais ces divers modes de traitement ont, pour nombre de médecins, perdu beaucoup de leur intérêt du jour où fut connue la substance active principale des extraits capsulaires, l'adrénaline. Qu'il s'agisse d'adrénaline extractive ou d'adrénaline synthétique, on ne doit pas oublier cependant qu'elles ne représentent qu'un des principes des extraits surrénaux. D'autre part, si par la facilité et la simplicité de son application ce médicament engage, plus que tout autre, à son emploi en thérapeutique, il est bien des cas dans lesquels il faut lui préférer la méthode opothérapique par extraits totaux. C'est là un point particulièrement intéressant de cette question sur lequel nous aurons à revenir car il mérite de retenir l'attention : nous verrons, en effet, que ces deux procédés thérapeutiques ont chacun leurs indications propres, et que s'ils peuvent se compléter, s'entr'aider mutuellement, ils sont cependant incapables de se remplacer l'un l'autre.

Certains auteurs ont utilisé l'ingestion de *surrénales fraîches*. Cette méthode présente les inconvénients de toute opothérapie par glande fraîche : approvisionnement difficile, décomposition rapide du tissu glandulaire, dégoût éprouvé par le malade. C'est donc une méthode qu'il faut, à notre avis, déconseiller. Dans les cas où il y aurait absolue nécessité à l'utiliser on peut prescrire chaque jour 2 à 3 gr. de glande surrénale totale (de veau ou de mouton) pendant vingt jours par mois environ (en deux périodes), avec repos de dix jours. La glande peut être absorbée crue, râpée, dans du bouillon à 40° au plus, ou roulée en boulettes enrobées dans du sucre ou de la confiture.

Les *extraits surrénaux* peuvent être prescrits soit en injection sous-cutanée, soit en ingestion.

Les premiers sont en solution glycérinée ou en solution salée physiologique : ils sont d'ailleurs de moins en moins employés. Leur activité diminuerait rapidement, peut-être par oxydation des principes actifs. Cependant, nous avons traité par cette méthode un assez grand nombre de malades (en particulier des addisoniens) qui en ont retiré des avantages incontestables.

Les préparations d'extrait total desséché, qui existent aujourd'hui dans le commerce et dont plusieurs offrent les meilleurs garanties, tendent à se substituer de plus en plus aux autres procédés thérapeutiques. Les glandes, recueillies aussi aseptiquement que possible, sont desséchées très rapidement dans le vide après broyage ; on obtient ainsi environ un quart ou un sixième de l'organe frais. Cet extrait est prescrit à la dose de 0 gr. 40 à 0 gr. 60, pro die, en cachets ou capsules.

Posologie de l'adrénaline.

Nous avons insisté suffisamment sur le mode de préparation de l'adrénaline pour n'y plus revenir ici. En France, on utilise en général la solution de chlorhydrate d'adrénaline à $\frac{1}{1.000}$ (adrénaline Clin.) ; mais il est une série de préparations, soit liquides, soit solides, en tablettes, renfermant de l'adrénaline extractive ou synthétique, dont l'usage est, d'ailleurs, répandu surtout à l'étranger.

Il ne rentre pas dans le cadre de cette étude d'envisager les multiples applications de l'adrénaline en chirurgie locale ; nous ne faisons donc que mentionner l'existence de pommades, collutoires et collyres, suppositoires, etc..., à base d'adrénaline. En médecine générale, l'adrénaline peut être utilisée soit en ingestion, soit en injection. Une série d'études dues à Netter, Sergent, Josué, Carnot, Martinet, Bernard, ont permis de fixer de façon précise la posologie de ce médicament.

En général, l'adrénaline est prescrite à la dose de XX à XXX gouttes par jour, c'est-à-dire de un milligramme à un milligramme et demi, la potion étant absorbée en quatre à cinq prises dans les 24 heures. On est autorisé à élever ultérieurement la dose suivant la tolérance du malade, son mode de réaction qu'on appréciera surtout par l'étude de la tension artérielle. Le plus habituellement, la dose de 2 milligrammes, pro die, peut être atteinte sans danger ; chez l'adulte, Netter, Sergent, etc., ont prescrit jusqu'à quatre, cinq milligrammes.

La nature des accidents à l'occasion desquels l'administration de l'adrénaline est indiquée en impose par elle-même une utilisation relativement brève. Avec Josué et

Martinet nous croyons qu'il n'est pas prudent de continuer plus de dix jours de suite l'administration de cette substance ; d'ailleurs, nous considérons que de telles périodes de dix jours séparées par un temps égal de repos constituent la méthode de choix pour l'emploi de toutes les opothérapies.

La physiologie nous a appris que l'adrénaline, introduite par voie gastrique, perdait beaucoup, non seulement de sa toxicité mais également de son action cardio-angiotonique et que, par contre, elle gardait toute son activité en injection sous-cutanée ou intraveineuse. Si donc, avec nombre d'auteurs, on doit considérer que dans certains cas pathologiques, son administration en potion peut rester indiquée, il est par contre bien des faits dans lesquels nous croyons plus utile de recourir aux *injections sous-cutanées*. Ainsi en est-il tout particulièrement lorsqu'il y a lieu d'agir vite, dans les états toxi-infectieux graves, alors que la déficience capsulaire se manifeste surtout par l'insuffisance cardio-vasculaire, l'hypotension artérielle, la tachyarythmie et l'embryocardie, la tendance au collapsus, etc... D'ailleurs, nous préférons de beaucoup, en général, la voie sous-cutanée comme mode d'administration de l'adrénaline : cette médication peut être ainsi conduite plus sûrement que par voie digestive ; les effets produits sont beaucoup plus réguliers, pour ainsi dire proportionnels aux doses injectées, celles-ci gardant toute leur action alors que, par ingestion, la substance active est détruite dans des proportions plus ou moins importantes qu'il est impossible de connaître, de fixer même approximativement chez chaque sujet.

Sans doute, avec Martinet, ne saurait-on trop conseiller la prudence en ce qui concerne les injections intra-parenchymateuses pulmonaires, intra-trachéales, intra-rachidiennes. Pour ces trois genres d'intervention, commencer en tout cas l'administration par la dose de 1/4 de milligr.

L'injection intraveineuse, préconisée par certains auteurs, en particulier par Rothe, se prête tout particulièrement au traitement des désordres aigus, consécutifs à l'anesthésie, au shock post-opératoire, aux hémorragies et péritonites. Dans ces cas on peut injecter, tout d'abord, 5 à 10 gouttes d'adrénaline au millième dans une solution physiologique de Nacl à 9/1000. Cette méthode, dite du sérum adrénaliné,

peut d'ailleurs être utilisée avec avantage pour la voie sous-cutanée; elle a été, à ce point de vue, préconisée par Josué (1 centim. cube de la solution d'adrénaline à $\frac{1}{1.000}$ dans 250 ou 500 centimètres cubes de Nacl à $\frac{9}{1.000}$). Comme le dit Carnot, la lenteur de la résorption est le principal avantage de ces solutions : l'adrénaline arrive ainsi dans la circulation par quantités minimes et pendant un certain temps. On évite, par là même, l'action brutale des injections rapides, et l'effet se prolonge pendant un temps assez long pour que se manifeste une action thérapeutique favorable.

Indications générales, contre-indications et inconvénients de l'opothérapie surrénale. — L'opothérapie surrénale comprend deux modalités principales suivant qu'elle a pour but d'utiliser les extraits surrénaux, ou qu'elle représente le traitement rationnel, en quelque sorte spécifique, de l'insuffisance surrénale. Dans le premier cas, elle constitue une médication purement *symptomatique*, puisqu'on recourt aux extraits ou à l'adrénaline pour les effets spéciaux qu'ils exercent ; dans le deuxième, l'action de la médication peut être dite substitutive car, ainsi, on remplace ou on stimule par des extraits de même nature une glande insuffisante.

Disons avec Sergent qu'en réalité entre ces deux modalités, la démarcation n'est pas nettement tranchée. Il est aisé de reconnaître, en effet, que si bon nombre d'états pathologiques ne paraissant avoir, a priori, aucune relation étroite avec l'insuffisance capsulaire, lui ont été peu à peu rattachés, c'est à cause même des résultats qu'a fournis l'opothérapie surrénale essayée dans ces états soit à titre purement empirique, soit en raison de la présence de tel ou tel symptôme susceptible d'être modifié par l'emploi des extraits surrénaux, en vertu de leurs propriétés physiologiques. Ajoutons, à ce sujet, que l'effet heureux de la médication opothérapique dans tel ou tel syndrome de pathogénie mal connue ne constitue nullement à lui seul, comme l'admettent trop souvent certains auteurs, un critérium grâce auquel on puisse conclure à l'origine surrénale de ce syndrome.

Peut-on dire qu'il est des *contre-indications* à l'emploi de

l'opothérapie surrénale ? Maniée avec prudence, sous le contrôle de l'examen journalier ou du moins fréquemment répété du malade, et surtout graduée d'après les indications fournies par l'étude du pouls, de la pression artérielle, la médication surrénale peut être utilisée dans la plupart des états pathologiques. Cependant, dans son application et particulièrement dans l'emploi de l'adrénaline, on devra se montrer très circonspect chez les malades cachectiques ou très débilités, chez les sujets atteints d'hypertension artérielle, d'altérations vasculaires, d'athérome encéphalique, de lésion rénale ou hépatique, de diabète. Dans tous ces cas, des troubles plus ou moins graves peuvent se manifester après usage de quantités même très faibles d'adrénaline : nous avons vu s'élever, dans des proportions très notables et durant plusieurs jours, le taux de la glycosurie chez des diabétiques, à la suite d'une injection gingivale de un dixième de milligramme (pour avulsion dentaire). L'instillation conjonctivale d'un collyre à base d'adrénaline peut même, chez les hypertendus, entraîner l'apparition de palpitations cardiaques, de dyspnée, d'un malaise général, etc. En somme, chez de tels malades, on ne devra recourir a l'emploi de l'adrénaline que s'il y a une nécessité absolue à l'uliliser.

En dehors de ces cas, on peut aujourd'hui user de l'opothérapie surrénale et bénéficier de ses avantages sans en redouter un effet nocif. On a, cependant, rapporté plusieurs observations dans lesquelles des accidents divers, quelquefois mortels, sont survenus après traitement par l'extrait surrénal ou par l'adrénaline (Foa et Pellacani, Zucco, O. von Furth, Rendu, Roussel, Souques et Morel. Dubois de Saujon, Boinet, Loeper et Crouzon, Feiler, Brooks et Kaplan, etc.). Sans s'attarder à la critique de chacun de ces faits on peut dire cependant que, pour beaucoup sinon pour tous, les aggravations de l'état pathologique antérieur, les complications ou les troubles graves survenus sont imputables surtout à la mauvaise qualité des extraits (de préparation, à cette époque, très défectueuse), à la prescription de doses trop élevées ou trop longtemps prolongées et à leur application dans des cas ou leur usage était contre-indiqué (en particulier chez des addisoniens cachectiques, etc.). D'ailleurs, ces accidents sont devenus extrêmement rares dans ces dernières années, depuis qu'on

connaît mieux les propriétés des extraits surrénaux, de l'adrénaline, depuis qu'on possède des produits bien préparés, mieux dosés, et qu'enfin on est renseigné de façon plus précise sur la posologie, les indications et les contre-indications de cette méthode thérapeutique.

Aussi peut-on conclure que, en se soumettant aux précautions précédemment signalées, en recourant à des doses d'abord très faibles pour tâter la susceptibilité réactionnelle de chaque organisme, on peut aujourd'hui prescrire l'opothérapie surrénale sous ses diverses formes, et bénéficier de ses avantages sans en redouter un effet nocif.

APPLICATIONS ET RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES DE L'OPOTHÉRAPIE SURRÉNALE.

Les applications et les résultats thérapeutiques de l'opothérapie surrénale peuvent être envisagés tout d'abord en ce qui concerne l'insuffisance capsulaire elle-même, dans ses différentes modalités cliniques. Dans cette première catégorie de faits nous ferons également rentrer ceux qui concernent l'utilisation de cette méthode thérapeutique dans divers syndromes dont l'origine surrénalienne, plus ou moins bien établie, est acceptée cependant par nombre d'auteurs. Nous étudierons ensuite l'opothérapie surrénale en tant que médication symptomatique.

I. **L'opothérapie surrénale dans l'insuffisance capsulaire.**

Le traitement spécifique de l'insuffisance surrénale est, en bonne logique, l'opothérapie surrénale. Mais, on ne doit pas oublier qu'il peut être utile d'associer à cette médication d'autres méthodes thérapeutiques dont l'indication découle soit des conditions étiologiques ayant déterminé l'apparition de la déficience capsulaire, soit de la prédominance de tel ou tel symptôme particulier caractérisant cette insuffisance.

Nous avons, à ce point de vue, insisté déjà sur l'existence de lésions syphilitiques des surrénales, sur ces surrénalites syphilitiques qui peuvent se manifester cliniquement aussi bien par un syndrome d'évolution aiguë que par une ma-

ladie d'Addison typique. En même temps qu'on administrera l'opothérapie surrénale, on devra donc dans ces cas faire appel au traitement spécifique : des améliorations remarquables et rapides peuvent être ainsi obtenues, comme le prouve l'observation récente de Gaucher et Gougerot. Mais il convient de faire remarquer, avec Sergent, que le traitement antisyphititique, chez de tels malades, doit être conduit avec prudence, et qu'il y a lieu de ne pas prolonger cette épreuve, si elle reste négative, car on sait la nocivité toute spéciale du mercure pour les surrénales et le danger de médicaments toxiques chez des sujets dont la fonction surrénale antitoxique est diminuée ou abolie.

La nutrition générale surtout, au cours de l'insuffisance surrénale chronique, peut être, dans nombre de cas, heureusement influencée par l'adjonction à l'opothérapie de médicaments divers. On a utilisé récemment avec quelque succès semble-t-il, l'ingestion on l'injection de glucose ; cette application thérapeutique, tendant à corriger le trouble du métabolisme hydrocarboné et l'hypoglycémie habituelle chez les addisoniens, entraîne l'augmentation de poids, le relèvement des forces, l'amélioration de l'état général (Pitres, etc.). Faut-il rappeler enfin que, chez les sujets présentant des signes d'insuffisance surrénale lente, on devra chercher à écarter toutes causes capables de provoquer l'éclosion d'accidents d'insuffisance aiguë : fatigues même légères, intoxications, écarts alimentaires, infections ; on s'abstiendra des interventions chirurgicales, dont nous avons montré l'influence néfaste, etc.

a) **Insuffisance surrénale chronique.** — L'opothérapie surrénale a été utilisée tout d'abord dans la maladie d'Addison ; puis, peu à peu, en même temps que nos connaissances s'étendaient sur la pathologie surrénale, le champ d'application de cette méthode thérapeutique s'est élargi lui aussi, et on a eu recours à elle dans l'addisonisme, l'insuffisance fruste, l'hypoépinéphrie chronique latente, chez les tuberculeux pulmonaires.

Maladie d'Addison.

Les premières applications thérapeutiques de l'opothérapie surrénale ont été faites dans la maladie d'Addison.

On peut diviser en trois catégories les résultats observés :

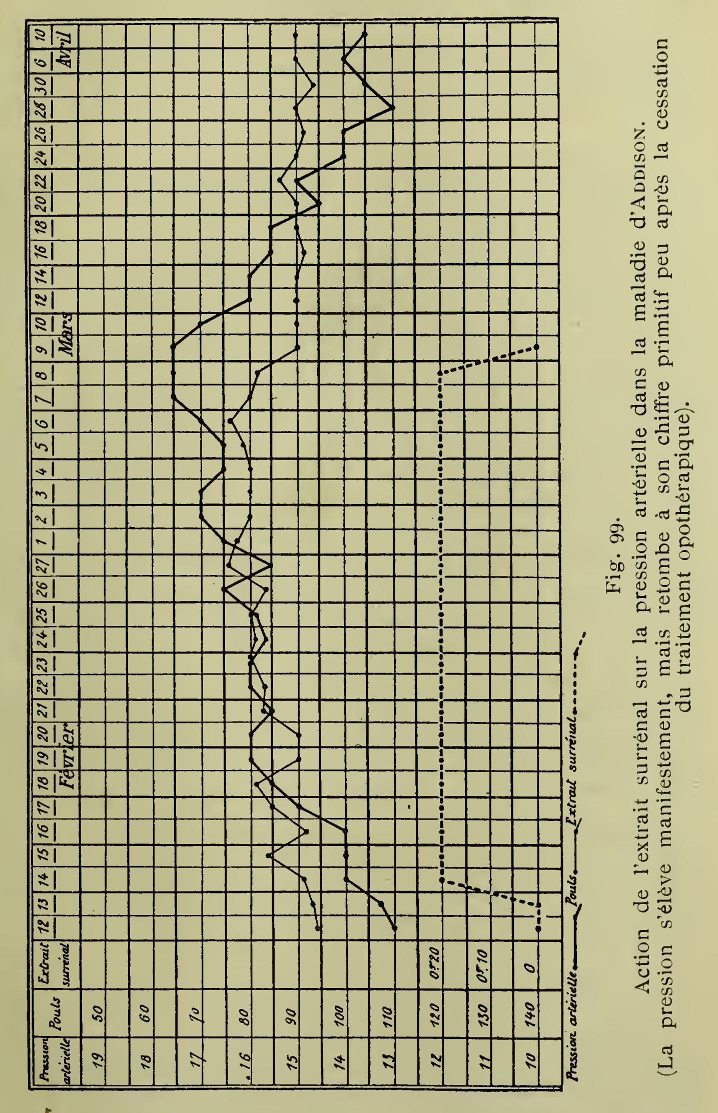


Fig. 99.
Action de l'extrait surrénal sur la pression artérielle dans la maladie d'Addison.
(La pression s'élève manifestement, mais retombe à son chiffre primitif peu après la cessation du traitement opothérapique).

1° Dans un grand nombre de cas, l'effet thérapeutique a été à peu près nul, c'est la conclusion qui ressort des

observations rapportées par Charrin et Langlois, Chauffard, Granger-Stewart, P. Marie, etc.

2° Souvent il y a une amélioration nette, plus ou moins considérable, portant habituellement sur un ou plusieurs symptômes de la maladie (Marie, Maragliano, Widal, Hayem).

Fréquemment, l'asthénie s'atténue, la force musculaire augmente et ce fait est bien mis en évidence par l'étude des courbes ergographiques prises avant et après le traitement : mais la fatigue reparaît très rapidement, dès qu'on cesse l'usage de l'opothérapie, et quelquefois même malgré la continuation de son emploi. Les troubles digestifs peuvent s'amender (Rolleston, Chauffard) ; d'autres fois les troubles de la pigmentation s'atténuent (Faisans) mais, habituellement, l'effet le plus manifeste, le plus rapide, est caractérisé par le relèvement de la pression sanguine (Andérodias, Hirtz, Sergent, J. Parisot, Oppenheim et Loeper), le ralentissement du pouls, la disparition de la raie blanche de Sergent, des vertiges. Cette action sur le syndrome vasculaire dure, en général, pendant la période de traitement, mais ne persiste pas après cessation de celui-ci (fig. 99). Elle peut, cependant, ne pas se manifester malgré l'amélioration générale (P. Teissier et Schoeffer).

Dans un petit nombre de faits, l'amélioration a été si considérable qu'elle a paru constituer une véritable guérison (Béclère, Andérodias, Hirtz, Boinet). Ajoutons cependant que cette heureuse influence du traitement est pour ainsi dire l'exception, et que, en règle générale, les améliorations ne sont que partielles ou tout au moins passagères.

3° Certaines observations engagent à penser que l'opothérapie peut exercer une action nocive chez certains malades ; nous avons déjà envisagé cette question assez longuement pour n'y plus revenir.

Addisonisme. — Hypoépinéphrie chronique.

La médication surrénale est utilisée avec un certain succès dans l'insuffisance chronique fruste ; Boinet, en particulier, a rapporté une série de documents probants qui établissent de façon très nette l'action que possède l'opothérapie dans l'addisonisme. A ce point de vue, la notion

des syndromes d'insuffisance lente, engendrés par des surrénalites chroniques ou subaiguës d'origine infectieuse, sur lesquels SERGENT a attiré l'attention, est des plus importantes. Dans ces cas d'hypoépinéphrie chronique, plus ou moins latente, les extrait surrénaux ont, en effet, une influence beaucoup plus manifeste que dans la maladie

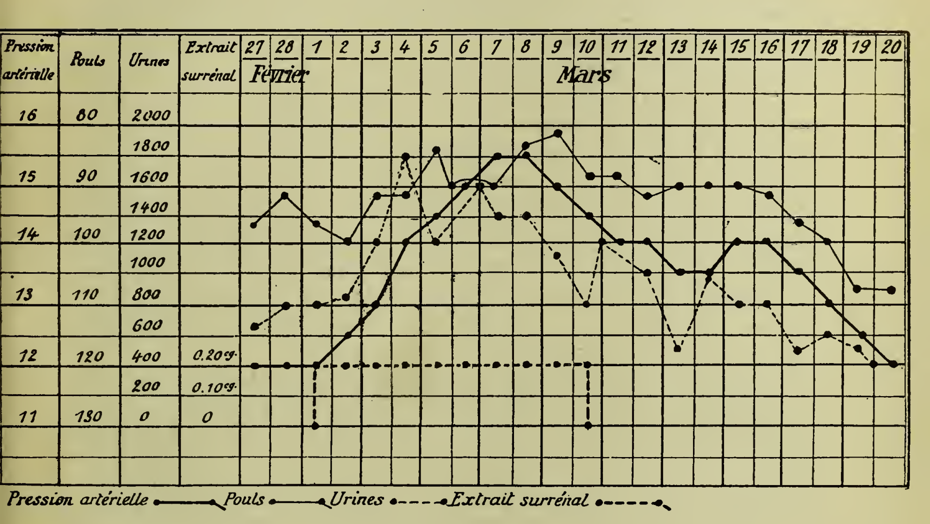


Fig. 100.
Action de l'extrait surrénal dans la tuberculose (sans syndrome addisonien). — A la dose de 0.20 centigr. par jour, l'extrait surrénal élève la pression artérielle, ralentit le pouls, provoque la diurèse. Ces effets disparaissent peu après la suppression de la médication opothérapique.

d'ADDISON typique, et on a pu noter des guérisons (FORTINEAU, SÉZARY, nous-même).

La fréquence des lésions surrénales chez les tuberculeux, l'existence chez bon nombre de ces malades, des signes d'une insuffisance capsulaire plus ou moins marquée, engagent à utiliser chez eux l'opothérapie surrénale. Celle-ci peut, en effet, améliorer l'état général, relever la pression sanguine, ralentir le pouls, augmenter la diurèse et stimuler les échanges ; la force musculaire est également favorablement influencée. Mais, bien souvent, ces heureux effets sont passagers, la situation primitive se rétablissant

peu après la cessation de la médication (fig. 100). Dans certains cas cependant, surtout lorsque les lésions pulmonaires ne sont pas trop avancées, le tuberculeux peut, sans nul doute, bénéficier d'un traitement par l'extrait surrénal ou par l'adrénaline : nous possédons, à ce sujet, un certain nombre de faits très probants et, récemment encore, Rénon, Sergent, Lereboullet, ont insisté sur l'utilité d'associer au traitement habituel de la tuberculose pulmonaire l'opothérapie surrénale.

Celle-ci peut être employée dans la tuberculose, non seulement comme médication spécifique des troubles imputables à l'insuffisance surrénale, mais également en dehors de tout signe de déficience capsulaire. Elle a été administrée, surtout sous forme d'adrénaline, à titre de médicament toni-vasculaire : elle trouve ainsi son emploi lorsque sous l'influence de l'intoxication profonde de l'organisme, de l'étendue des lésions pulmonaires, de l'apparition d'un pneumothorax, etc., on peut voir survenir la défaillance du myocarde, le collapsus, l'état syncopal.

Sergent a montré également que l'adrénaline est tout à fait indiquée dans la tuberculose chaque fois qu'il y a lieu de modifier la minéralisation du terrain. Grâce à elle, on peut compléter le traitement de récalcification, car elle agit de façon très remarquable en diminuant la phosphaturie et l'acidité urinaire, en aidant à la transformation calcaire des lésions. Dans la tuberculose osseuse, notamment dans le mal de Pott, dans la tuberculose du péritoine, les résultats sont souvent très favorables. Il faut donc retenir ce fait que l'adrénaline, par son action sur le métabolisme de la chaux, par la calcification qu'elle entraîne, peut intervenir utilement en calcifiant, de façon précoce, les lésions tuberculeuses. Quelques expériences de Lortat-Jacob et Vitry semblent d'ailleurs confirmer, chez l'animal, ces résultats thérapeutiques observés chez l'homme.

On prescrira aux tuberculeux l'adrénaline à la dose de 1 à 2 milligr. par jour, en prises fractionnées, par séries de dix jours consécutifs, séparées par des périodes de repos de même durée. Mais on devra surveiller attentivement les effets produits par cette médication sur l'organisme tout entier et surtout sur la pression sanguine ; il y aura lieu, en particulier, de suspendre immédialement le traitement dans le cas où la tension artérielle dépasserait la normale,

et si on constatait la présence de filets de sang dans les crachats, indice d'une hémoptysie menaçante.

En somme, l'opothérapie surrénale s'impose comme traitement des diverses modalités de l'insuffisance capsulaire chronique : mais, en particulier dans la maladie d'ADDISON, dans le cas d'hypoépinéphrie fruste, d'addisonisme, faut-il recourir plutôt à l'extrait surrénal total ou à l'adrénaline ? Les avis diffèrent suivant les auteurs ; il nous semble, cependant, que dans ces syndromes l'altération de la glande étant, le plus souvent, générale, il y a lieu d'utiliser surtout l'extrait total. Dans ces cas où les signes cardio-vasculaires, l'hypotension artérielle, les vertiges, etc..., sont particulièrement intenses, on pourra prescrire l'adrénaline, et mieux joindre l'action de cette substance à l'effet de l'opothérapie par les extraits. Cette dernière méthode, utilisée fréquemment par nous, peut être parfaitement réglée, et nous a fourni en maintes occasions d'excellents résultats.

b) **Insuffisance surrénale aiguë.** — Les résultats thérapeutiques que produit l'opothérapie dans l'insuffisance surrénale aiguë sont très diffférents suivant qu'il s'agit d'insuffisance aiguë, survenant brusquement chez un sujet paraissant jusque là bien portant, ou atteint déjà d'insuffisance surrénale chronique, et d'autre part à titre de complication d'une infection ou d'une intoxication.

Dans la première série de faits, la médication surrénale est, le plus souvent, incapable d'enrayer l'évolution des accidents, presque toujours mortels : il s'agit, en effet, de sujets présentant des lésions très étendues, des destructions profondes, jusque là plus ou moins latentes, des capsules. L'opothérapie ne nous a fourni par exemple, dans bon nombre de tels cas, aucune amélioration et a paru même, plusieurs fois plus nuisible qu'utile. L'autopsie prouve, d'ailleurs, qu'en ces circonstances ne persiste qu'une très faible portion de parenchyme glandulaire sain. On conçoit de même qu'au cours de l'insuffisance surrénale consécutive aux grandes hémorragies, aux hématomes capsulaires, pareil traitement puisse rester également inefficace. Son effet le plus remarquable apparaît, au contraire, lorsque la glande n'étant que partiellement lésée, peut, de ce fait, réagir efficacement à la stimulation ainsi provoquée :

tel est le cas qui se présente assez fréquemment au cours des états toxi-infectieux.

Nous avons longuement insisté sur les altérations présentées par les surrénales au cours des infections : on comprend donc toute l'importance qu'il y a, pour le médecin, à dépister dans ces cas les premiers signes caractéristiques de l'insuffisance capsulaire, et on conçoit de même l'urgence d'une médication appropriée. En effet, le traitement surrénal a été mis en œuvre, au cours des maladies infectieuses, par beaucoup de médecins en France et à l'Etranger et il a fourni des résultats souvent remarquables. C'est ainsi que l'extrait surrénal ou l'adrénaline ont été utilisés pour combattre l'insuffisance surrénale au cours de la *diphtérie*, des *fièvres éruptives* (scarlatine et variole surtout, rougeole), de la *fièvre typhoïde* (forme cardiaque, pseudo-péritonéale, etc...), des *infections pneumococciques* et *pneumobacillaires*, plus rarement du *tétanos*, de l'*érysipèle*, des *oreillons*, de certaines *angines*, du *choléra*, de la *peste*, de la *fièvre de Malte*, etc... Des observations particulièrement démonstratives, prouvant le succès de ces médications, ont été rapportées par ROLLESTON, NETTER, SERGENT, JOSUÉ, CARNOT, MERY, WEILL-HALLÉ et PARTURIER, HUTINEL, CASTAIGNE, MARTIN, DARRÉ, J. PARISOT, RIBADEAU-DUMAS, COMBY, DYONIS POSPISCHILL, ECKERT, NAAMÉ, etc... Si bien que, aujourd'hui, on peut envisager de la façon suivante les applications de l'opothérapie surrénale dans les infections.

Lorqu'au cours d'une maladie infectieuse surviennent brusquement diverses manifestations telles que : dépression anormale, hypotension artérielle accentuée, tachycardie, ligne blanche, vomissements, vertiges, on est en droit de supposer que les surrénales sont touchées, que leur sécrétion est entravée. Dans ces cas, le traitement s'impose. On utilisera, soit l'extrait surrénal total, à la dose de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 par jour et même davantage, soit l'adrénaline en ingestion (1 à 3 milligrammes par 24 heures, jusqu'à 5 milligrammes même comme le conseille NETTER), ou en injection sous-cutanée (1 à 2 milligrammes en trois ou quatre doses, ou mieux sous forme de sérum adrénaliné, d'après la méthode de JOSUÉ). L'utilisation de l'adrénaline est particulièrement indiquée lorsque les symptômes de faiblesse cardiaque, la tachya-

rythmie et l'hypotension sont au premier plan par leur intensité.

Sans doute ne faut-il pas exagérer la fréquence des complications surrénales au cours des infections; sans doute peut-on penser que, dans bien des faits, l'insuffisance capsulaire n'était pas réellement en cause. Mais, on doit reconnaître que le traitement appliqué ne peut, en ces occasions, qu'être avantageux, puisqu'on fait ainsi bénéficier ces malades atteints d'hypotension artérielle, d'adynamie cardiaque, d'asthénie générale, d'une médication dont les propriétés angio et cardio-toniques sont, à ce point de vue, très précieuses. Si donc l'opothérapie surrénale, au cours des infections, ne doit pas être considérée toujours comme une thérapeutique réellement spécifique, l'insuffisance capsulaire n'étant pas à chaque fois très certaine, elle représente tout au moins dans ces cas un traitement symptomatique particulièrement actif.

On en est arrivé ainsi, à la suite des travaux de Rolleston, de Netter, à utiliser de façon précoce et systématique l'extrait surrénal et surtout l'adrénaline dans bon nombre d'infections, dans la diphtérie surtout, et il semble qu'on puisse, par ce *traitement préventif*, éviter dans la suite des localisations surrénales toujours à redouter. On en a observé de remarquables effets dans la pneumonie adynamique, les septicémies, etc...

L'opothérapie surrénale est également indiquée pour lutter contre les intoxications graves; on l'a utilisée dans divers empoisonnements, par la morphine, la cocaïne. Nous avons parlé de l'action nocive qu'exercent certains anesthésiques, surtout le chloroforme, sur les surrénales : de nombreux chirurgiens utilisent aujourd'hui l'adrénaline non seulement contre les accidents cardiaques, syncopes, adynamies graves post-anesthésiques, shock opératoire, (tous phénomènes qui peuvent, dans quelques cas, dépendre d'une insuffisance surrénale) mais également à titre préventif, avant l'anesthésie, et il semble qu'on doive retirer de cette méthode des avantages nullement négligeables. Nous insisterons d'ailleurs, plus loin, sur ces faits.

c) **Maladies pouvant dépendre d'une insuffisance surrénale.** — Il est tout une série d'affections, que nous avons passées en revue, que l'on considère comme pouvant

relever d'une altération des capsules surrénales. L'opothérapie est capable de fournir, dans ces maladies, des améliorations, quelquefois même des guérisons, par conséquent si l'insuffisance surrénale n'est pas réellement en cause dans tous ces cas (ce qui est très probable), on doit néanmoins retenir l'heureux effet que peut produire cette médication et en user à l'occasion.

Syndromes pluriglandulaires avec participation des surrénales.

Au cours de certains syndromes pluriglandaires, l'altération des surrénales peut se traduire par des signes plus ou moins frustes d'insuffisance sécrétoire. Dans ces cas, l'extrait capsulaire devra être associé aux autres médications opothérapiques.

Haskovec, Richardson, Hirschl et d'autres auteurs ont obtenu des résultats satisfaisants en administrant l'adrénaline dans la maladie de Basedow; mais Golstein n'a observé, par ce traitement, aucune amélioration. Nous avons vu que le syndrome d'Addison peut se superposer, chez un même malade, au syndrome basedowien; c'est là, nous semble-t-il, la seule indication à prescrire l'extrait surrénal dans le goître exophtalmique.

W. T. Belfield a rapporté une intéressante observation de puberté rétrograde, avec impuissance et diabète insipide chez un homme de 27 ans. Le traitement par l'adrénaline n'eut aucun succès, et, fait très intéressant, l'extrait surrénal total entraîna une amélioration rapide et très nette (disparition de l'impuissance, pousse nouvelle de la barbe, des poils, etc.). Pende a noté le rétablissement de la menstruation chez plusieurs jeunes filles, à la suite d'un traitement par l'extrait cortical surrénal. Ces faits, bien que peu nombreux, sont en accord avec la notion des rapports de la surrénale et des glandes sexuelles; ils doivent être rapprochés surtout des données cliniques qui nous ont montré l'existence d'un syndrome, aujourd'hui bien individualisé, syndrome surréno-génital (ou mieux, comme nous l'avons établi, interréno-génital) dans lequel se manifestent au niveau de la surrénale, essentiellement des lésions corticales. Il y aura donc lieu, dans ces syndromes pluri-

glandulaires s'accompagnant d'un trouble fonctionnel ou organique possible de la corticale, d'utiliser l'extrait surrénal total, et, peut-être même, l'extrait cortical seul.

Myasthénies.

Il est plusieurs observations dans lesquelles des signes d'insuffisance capsulaire, accompagnant des états myasthéniques, ont engagé à utiliser l'opothérapie surrénale. Celle-ci a fourni des améliorations et même des guérisons, en particulier dans les faits rapportés par Claude et Vincent, Claude et Verdun, Sicard, Landouzy et Sézary. Dans d'autres circonstances, l'effet a été nul.

Sergent et Besset ont traité avec succès, par les extraits surrénaux, un jeune garçon atteint de chorée molle, et ce résultat thérapeutique a conduit ces auteurs à penser que certaines variétés de pseudo-paralysies de la chorée sont la conséquence d'une insuffisance de la fonction surrénale antitoxique, en présence d'un excès des poisons musculaires résultant des mouvement choréiques.

Rapprochons de ces constatations celles qui ont été faites dans la neurasthénie : plusieurs fois, l'opothérapie surrénale a entraîné une heureuse influence sur l'évolution de la maladie (Dufour, Rogues de Fursac).

Ostéomalacie. — Rachitisme.

Le traitement de l'ostéomalacie par l'adrénaline a été essayé par un grand nombre d'auteurs depuis les premières recherches de Bossi en 1907 : L. Bernard, en 1909, signalait, à propos d'observations personnelles, vingt cas de guérison ou d'amélioration sous l'influence de cette thérapeutique ; depuis, d'autres faits positifs ont été publiés. Mais si, avec Bossi, Tanturri, Reinhardt, Mangiagalli, Merletti et Angeli, Rocchini, Gotelli, Gregorio, Engländer, Küliga, Bernard, Kownatski, Novak ont obtenu des résultats favorables, on doit également mentionner des faits absolument négatifs, rapportés par Velits, Engelmann, Lovrich et Kubinyi, Baumm, Puppel, Mangiagalli, Arcangeli, Ferroni, Stocker, Cramer, Cristofoletti ; récemment, Latzko a rapporté vingt observations d'ostéomalaciques chez lesquels le traitement par l'adrénaline échoua entièrement.

Quoi qu'il en soit, l'utilisation de l'adrénaline peut être précieuse dans l'ostéomalacie et on doit, semble-t-il, toujours tenter l'action de ce médicament. On le prescrira en ingestion et mieux en injections sous-cutanées à la dose de un milligr. tous les deux jours : l'amélioration ne commence, en général, à se produire que vers la trentième injection.

Stöltzner, en 1899, avait déjà eu l'idée (et c'est des recherches de cet auteur que Bossi s'inspira) d'utiliser l'extrait surrénal dans le rachitisme. Il en obtint quelque succès ; dans la suite, Jovane et Pace, Mauro Greco observèrent également des améliorations. Marfan, administrant l'adrénaline par la bouche, à la dose quotidienne de une à six gouttes de la solution au millième, a noté chez ses petits rachitiques des résultats assez satisfaisants ; si bien, conclut-il, que ce traitement dénué d'inconvénients mérite d'être étudié, à la condition toutefois d'être réservé dans l'emploi de ce remède, particulièrement en ce qui concerne les injections sous-cutanées. Cependant, Jovane et Pace conseillent (en dehors du traitement général du rachitisme) d'instituer une série de quinze à vingt injections de la solution au millième, en faisant les injections à distance, assez rapprochées, et en augmentant les doses à partir de un dizième de cent. cube, sans toutefois dépasser un cent. cube.

En somme, il faut reconnaître, à l'heure actuelle, qu'en raison des succès indiscutables obtenus par l'usage de l'adrénaline dans ces maladies du système osseux, il y a toujours lieu de recourir à ce médicament (ne fut-ce qu'à titre d'essai suffisamment prolongé) dans des affections que la thérapeutique généralement employée ne parvient que rarement à améliorer de façon complète et durable.

Rappelons enfin que les expériences de Carnot et Slavu, montrant que l'injection quotidienne d'adrénaline hâte considérablement le travail de réparation osseuse, engagent à utiliser cette substance dans les cas de consolidations vicieuses des fractures.

L'opothérapie surrénale a été utilisée, enfin, avec des résultats plus ou moins remarquables dans la *Maladie de Recklinghausen* (Revillot), contre certains *accidents de la menstruation* (Sergent), contre les *vomisssements incoer-*

cibles de la grossesse (SILVESTRI, BOSSI, BEBAUDI, ROBINSON. et plus récemment SERGENT et LIAN), tous syndromes qui pourraient, dans certains cas, reconnaître une insuffisance organique ou purement fonctionnelle des capsules surrénales.

II. L'Opothérapie surrénale comme médication symptomatique.

L'extrait surrénal possède un certain nombre de propriétés physiologiques : propriétés vaso-constrictrices, angio et myotoniques, diurétiques, etc. ; on a donc pensé pouvoir l'utiliser dans une série d'affections, n'ayant avec l'insuffisance surrénale aucun rapport prouvé, mais dans lesquelles les divers effets exercés par les extraits étaient capables de rendre d'importants services. Ainsi l'a-t-on prescrit comme médicament hémostatique, vaso-constricteur, comme tonique cardio-vasculaire et tonique musculaire général ou local.

1. **L'opothérapie surrénale dans les états hémorragiques.** — La physiologie prouve que les extraits surrénaux et surtout l'adrénaline exercent, au niveau de divers organes, une vaso-constriction plus ou moins considérable suivant chacun d'eux et suivant les doses de substance injectées ; cette propriété est avantageuse au point de vue thérapeutique. En effet, on a pu ainsi utiliser l'adrénaline, à distance pour ainsi dire, contre des hémorragies inaccessibles, surtout d'origine digestive, pulmonaire, utérine.

Hémorragies digestives.

Dans les hématémèses, l'ingestion d'extrait capsulaire a été utilisée avec succès par GRUNBAUN à la dose de 30 centigr. d'extrait sec. Mais cette médication aurait produit souvent des vomissements ou de l'intolérance gastrique. L'adrénaline a été employée en lavements et on réussit ainsi à arrêter des hématémèses rebelles (ADAM). RÉNON et LOUSTE ont pu faire cesser de grandes hématémèses dues à un ulcère rond en donnant dix gouttes par jour de la solution d'adrénaline au millième.

Dans les hémorragies intestinales de la fièvre typhoïde, contemporaines de l'ulcération des plaques de PEYER,

Sergent a obtenu de très bons résultats en donnant XX à XXX gouttes par jour ; mais l'effet fut nul dans deux cas d'hémorragies profuses, associées à des hémorragies généralisées, au cours de deux fièvres typhoïdes de forme hémorragique hypertoxique.

Hémorragies pulmonaires.

Dans l'hémoptysie, une injection sous-cutanée d'un demi à un milligramme d'adrénaline a amené, entre les mains de Souques et Morel, l'hémostase en un temps qui variait de quinze minutes à six heures chez quatre malades. Rénon et Louste obtinrent des résultats comparables. Vaquez, en introduisant l'adrénaline directement dans le poumon. Bouchard et Le Noir en pratiquant des instillations intra-trachéales de la solution au millième, purent arrêter des hémoptysies.

Mais ces tentatives thérapeutiques n'ont guère été renouvelées ; en effet, l'élévation de la pression artérielle qui suit l'injection d'adrénaline peut être dangereuse et favorise elle-même l'hémorragie. D'autre part, nous avons vu par l'expérimentation que l'adrénaline ne produit pas toujours une vaso-constriction des vaisseaux pulmonaires, certaines doses entraînant, en effet, de la vaso-dilatation. Il y a donc lieu, semble-t-il, d'abandonner cet usage de l'adrénaline pour combattre les hémorragies pulmonaires.

Hémorragies utérines.

Par son action sur les vaisseaux de l'utérus, et surtout par son effet excitateur du muscle utérin, l'adrénaline est capable de rendre des services pour arrêter les hémorragies utérines, surtout ces hémorragies si redoutables qui surviennent après la délivrance et reconnaissent pour cause l'inertie du muscle. Erlanger, Neu et surtout Loubat ont rapporté, à ce sujet, une série d'observations très convaincantes.

Maladies hémorragipares.

On a utilisé l'adrénaline, sans succès le plus souvent, dans la plupart des maladies hémorragiques, purpura infectieux grave, variole hémorragique, formes hémorra-

giques des maladies éruptives, dans les maladies du sang telles que leucémie et hémophilie.

Cependant, dans certains purpuras hémorragiques, la maladie de Werlhof par exemple, on a pu obtenir de bons effets de l'adrénaline, soit en applications locales (Osler), soit en injections sous-cutanées (Deckers et Musson, Loeper et Crouzon, à la dose de 1 à 2 milligr.). Giuseppe Tito aurait guéri, après trois injections seulement, un sujet atteint de cette affection. Sergent a vu un purpura hémorragique, chez une fillette de quinze ans, céder à l'adrénaline après avoir résisté à toutes les médications connues.

On a utilisé également l'adrénaline, avec un certain succès, contre la couperose (Rothmunn), contre les hémorroïdes turgescentes et douloureuses (application locale de tampons imbibés d'adrénaline), tels les faits de Bouchard et Lenoir, Mossé, etc..., contre le prolapsus rectal (Orefice), les tumeurs cancéreuses directement accessibles (cancer de la face, de la langue, du larynx, etc...). Dans ce dernier cas, non seulement les hémorragies cessent, mais l'odeur fétide peut disparaître ; on a noté une amélioration de l'état local et même de l'état général de ces malades (Mahu, Peters, Robin).

L'opothérapie surrénale dans les affections cardiaques et les troubles vasculaires. — D'une façon générale, on peut dire qu'on a tenté d'utiliser l'action vasoconstrictrice et hypertensive de l'adrénaline contre tous les états d'affaiblissement du tonus cardio-vasculaire et d'hypotension, qu'il s'agisse d'affections du myocarde ou de l'endocarde. Floersheim, Slight, Schäfer ont utilisé l'extrait surrénal dans plusieurs cas de myocardite chronique ; d'autres auteurs ont préconisé l'usage de l'adrénaline dans les lésions mitrales, l'hyposystolie et l'asystolie. La cyanose, la dilatation du cœur peuvent disparaître, la pression artérielle se relève, le pouls se ralentit (observations de Boy-Teissier, etc.). La dyspnée, l'anasarque cardiaque seraient quelquefois favorablement influencées (Voigt). Mais, en général, dans l'asystolie, les effets qu'exerce l'adrénaline ne sont que passagers ; de plus, la vaso-constriction que produit cette substance est capable de modifier, de façon très fâcheuse, la situation du cœur,

obligé de lutter encore contre ce nouvel obstacle. Nos recherches confirment, à ce point de vue, celles de Oppenheim et Loeper, etc.

Aussi doit-on conclure que l'adrénaline est plus nuisible qu'utile dans l'hypotonie des cardiopathies chroniques, son emploi trouvant, au contraire, une indication très formelle dans les défaillances brusques de la tonicité cardio-vasculaire, dans la syncope, dans le collapsus des maladies aiguës et des intoxications. Nous avons insisté déjà sur l'utilité de l'opothérapie surrénale, des injections d'adrénaline dans les infections, les intoxications. Dans les accidents de collapsus survenant au cours de l'anesthésie générale (chloroforme, éther), de l'anesthésie lombaire (cocaïne, stovaïne, etc.), l'adrénaline, en injection sous-cutanée et surtout introduite directement dans les veines, a pu rappeler à la vie des sujets en état de mort apparente (Mankowski, Cril, Rothe). D'après John, cette médication produit des effets remarquables dans les collapsus graves du cœur, alors que les procédés thérapeutiques utilisés habituellement dans ce cas (strophantine, caféine, huile camphrée) restent inefficaces.

Cette notion est de première importance pour le chirurgien : l'adrénaline, en effet, paraît être, comme l'a dit Carnot, le plus puissant analeptique connu : elle constitue le remède le plus efficace contre les accidents graves de collapsus et de shock opératoire, consécutifs à l'anesthésie, aux hémorragies et aux péritonites septiques généralisées.

L'opothérapie surrénale contre les atonies musculaires. — Nous avons signalé l'heureuse influence que l'extrait surrénal peut exercer dans certaines affections caractérisées par l'insuffisance myotonique, en particulier dans les myasthénies. On a utilisé l'adrénaline à titre de stimulant du muscle dans l'insuffisance fonctionnelle localisée à certains organes musculaires : *estomac, vessie* et surtout *utérus*.

Vassale a signalé l'action favorable de l'extrait surrénal dans la dilatation atonique de l'estomac. Morosco a expérimenté cette action sur les fibres des parois viscérales, dans les cas d'atonie vésicale, avec de bons résultats. Mais c'est surtout en ce qui concerne l'usage de l'adrénaline en

obstétrique que les documents les plus nombreux et les plus intéressants ont été publiés.

Erlanger montra l'effet remarquable que produit l'adrénaline employée contre les métrorrhagies ; mais déjà Schäfer avait établi que le principe actif des glandes surrénales, eu égard à son action excitatrice sur les contractions utérines, pouvait être utilisé en obstétrique, et d'autres auteurs en avaient fait quelques essais dans diverses opérations gynécologiques. Successivement, Truzzi, Raineri et Kurdinowski étudièrent et préconisèrent l'emploi de l'adrénaline comme adjuvant dans l'accouchement prématuré ; Kehrer établit la sensibilité de l'utérus humain au principe actif des surrénales; enfin, en 1907, Neu produisit à ce sujet un important mémoire. Depuis, cet usage de l'adrénaline s'est fort répandu : Targhetta, Meissl, Bignami, puis Loubat en France, apportèrent une série de documents qui prouvent l'efficacité de ce médicament comme ocytocyque, son utilité dans le cas de curettage utérin, dans les suites de couches, hémorragies de la délivrance, etc... Dans tous ces cas, l'emploi de l'adrénaline doit se faire, de préférence, par voie sous-cutanée, et c'est seulement lorsque l'utérus est vide, en cas d'hémorragies, par exemple, que l'on peut user d'un traitement local (injections intra-utérines de sérum adrénaliné).

L'opothérapie surrénale contre les épanchements. — L'emploi de l'adrénaline pour empêcher la reproduction des épanchements a été préconisé en 1904 par Barr, puis par Rupfle, Ewart, Murray et Pascussi, Marchetti, Mohr, Sajous. On a ainsi traité des malades atteints de pleurésies séro-fibrineuses, d'ascite, d'hydrocèle, etc... L'injection de l'adrénaline est faite directement dans la séreuse, plèvre, péritoine, vaginale : certains auteurs ont vu que, sans ponction, cette thérapeutique produisait une rapide résorption de l'épanchement (cas de pleurésie de Marchetti, injection d'adrénaline à la dose de 1 à 3 cent. cubes de chlorhydrate d'adrénaline au millième). D'autres, tel Sajous, pratiquent d'abord une ponction puis injectent ensuite l'adrénaline (8 à 20 gouttes de la solution au millième).

Carnot a utilisé l'ingestion d'adrénaline chez les cirrhotiques avec ascite et il en a obtenu de bons résultats. Par

exemple, chez une femme atteinte de cirrhose de Laennec, l'ingestion, pendant dix jours, de dix gouttes d'adrénaline au millième a provoqué une diurèse importante, les urines passant de 500 cent. cubes a 2.500 et 3.000 cent. cubes. L'œdème des jambes, l'ascite, diminuèrent puis, finalement, disparurent.

Cette méthode mérite donc, semble-t-il, d'être étudiée : quel est le mécanisme par lequel agit, dans ces cas, l'adrénaline ? Il paraît être double : d'une part, la vaso-constriction locale tend à diminuer la transsudation du liquide du sang dans la séreuse ; d'autre part, l'augmentation de la diurèse contribue à distraire des humeurs une notable quantité de liquide.

Telles sont les applications thérapeutiques principales des extraits surrénaux et de l'adrénaline. Cependant, en dehors de celles-ci, il faut savoir que l'adrénaline est employée journellement en otho-rhino-laryngologie, en ophtalmologie, en odontologie, en urologie, etc... ; nous n'insisterons pas sur ces faits qui appartiennent plutôt au domaine de la chirurgie et des spécialités.

L'exposé que nous venons de faire de l'opothérapie surrénale et de son utilisation en médecine générale prouve la place considérable que cette médication a pris en thérapeutique. Chaque jour, de nouvelles applications en sont faites ; mais, pour que celles-ci aient toute leur valeur, et surtout pour que l'emploi de ce procédé thérapeutique si actif soit fixé par des indications précises, il y a nécessité, pour le médecin, de savoir quand et pourquoi il peut y recourir et à quelle de ses formes variées il doit, dans chaque cas, plus spécialement faire appel. Ainsi s'impose à lui l'obligation d'être parfaitement renseigné sur tout ce qui concerne les fonctions, les maladies et les lésions des glandes surrénales.



Table des Matières.

Chapitre IV

Structure de la glande surrénale.

Chapitre V

Capsules surrénales accessoires et organes chromaffines.

DEUXIÈME PARTIE

PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL SURRÉNAL

Chapitre I

L'insuffisance surrénale expérimentale.

Chapitre II

Les extraits surrénaux. — Leurs effets généraux.

Chapitre III

Chimie biologique des glandes surrénales. L'Adrénaline.

Chapitre II

Troubles circulatoires et lésions vasculaires des surrénales.

Chapitre III

Lésions inflammatoires des glandes surrénales.

Chapitre IV

Les tumeurs des glandes surrénales.

QUATRIÈME PARTIE

LES SYNDROMES SURRÉNAUX EN PATHOLOGIE

Chapitre I

Les syndromes surrénaux.

Chapitre II

Les syndromes surrénaux dans les affections chroniques des glandes surrénales.

Chapitre III

Syndromes surrénaux dans les infections et les intoxications aiguës.

Chapitre IV

Système surrénal et syndromes pluriglandulaires.

Chapitre V

Symptomatologie des tumeurs surrénales.

Chapitre VI

Les glandes surrénales en médecine légale.



Imp. S.A. A. E. Laussedat, Châteaudun-Paris





